

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Macleods 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 191,375 mg de lactosa y 4 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido redondo, de color rosado, biconvexo, recubierto con película, con el grabado "LII" en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención secundaria de episodios aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado en

- Pacientes adultos que presentaron infarto de miocardio (desde algunos días hasta un máximo de 35 días), ictus isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses) o enfermedad arterial periférica.
- Pacientes adultos que sufren síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos los pacientes a quienes se colocó un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes que reciben tratamiento médico y que son candidatos para el tratamiento con trombolíticos.

Prevención de episodios aterotrombóticos y tromboembólicos en la fibrilación auricular

En los pacientes adultos con fibrilación auricular que presentan por lo menos un factor de riesgo de episodios vasculares, a quienes no se les puede administrar antagonistas de la vitamina K (AVK) y que presentan un bajo riesgo de hemorragia, se indica clopidogrel en combinación con AAS para la prevención de episodios aterotrombóticos y tromboembólicos, incluido el ictus.

Para más información, consultar la sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar en una dosis diaria única de 75 mg.

En pacientes que sufren 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 única dosis de carga de 300 mg y continuar con 75 mg una vez al día (con 75 mg-325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) por día). Debido a que se asociaron dosis superiores de AAS con mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no supere los 100 mg. No se ha establecido formalmente la duración óptima del tratamiento. Los datos de ensayos clínicos avalan la administración hasta 12 meses, y se observó el beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg, que se inicia con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS, y acompañado o no de trombolíticos. En pacientes de más de 75 años, el clopidogrel se debe iniciar sin administrar la dosis de carga. El tratamiento combinado se debe empezar lo más pronto posible tras el inicio de los síntomas y se debe continuar durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1).

En pacientes con fibrilación auricular, se debe administrar clopidogrel en dosis únicas diarias de 75 mg. Se debe iniciar y continuar la administración de AAS (75-100 mg por día) combinado con clopidogrel (ver sección 5.1).

Si se olvida una dosis:

- En las primeras 12 horas después de la hora habitual programada: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y luego tomar la siguiente dosis en la hora habitual programada.
 - Si pasaron más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual programada y no deben duplicar la dosis.
- Población pediátrica
Clopidogrel está contraindicado en niños a causa de las inquietudes existentes sobre su seguridad. (ver sección 5.1).
 - Insuficiencia renal
La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).
 - Insuficiencia hepática
La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral

Se puede administrar solo o con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 2 o en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragia y reacciones adversas hematológicas, siempre que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe considerar rápidamente la posibilidad de hacer un hemograma u otro análisis apropiado (ver sección 4.8). Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, se debe administrar clopidogrel con precaución en pacientes que puedan presentar un riesgo elevado de hemorragia causada por traumatismo, cirugía u otras enfermedades y en pacientes a quienes se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa o antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inductores potentes de CYP2C19 u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con el objeto de detectar todo signo de hemorragia, incluida la hemorragia oculta, en especial durante las primeras semanas de tratamiento o después de procedimientos cardíacos invasivos o intervenciones quirúrgicas. No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales puesto que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada para la cual no se desea un efecto antiagregante, se debe suspender la administración de clopidogrel 7 días antes de la intervención. Antes de programar cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deben informar al médico y al odontólogo que están tomando clopidogrel. Debido a que este medicamento prolonga el tiempo de hemorragia, se debe administrar con precaución en pacientes que presentan lesiones con tendencia a sangrar (en particular, las lesiones gastrointestinales e intraoculares).

Se debe informar a los pacientes que una hemorragia podría prolongarse más de lo habitual cuando toman clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico sobre cualquier hemorragia (sitio o duración).

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

En muy raras ocasiones, se ha notificado la aparición de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, algunas veces después de una breve exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento urgente, incluida la plasmaféresis.

Hemofilia adquirida

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

Ictus isquémico reciente

Dada la falta de datos, no es posible recomendar clopidogrel durante los primeros 7 días posteriores a un ictus isquémico agudo.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes con metabolismo lento del CYP2C19, en las dosis recomendadas, clopidogrel forma menos metabolito activo y tiene menor efecto sobre la función plaquetaria. Es posible realizar pruebas para identificar el genotipo del CYP2C19 de un paciente.

Debido a que clopidogrel se metaboliza parcialmente a su metabolito activo mediante el CYP2C19, sería previsible que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, se desaconseja el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (consultar la lista de inhibidores del CYP2C19 en la sección 4.5, ver también la sección 5.2).

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

Sustratos del CYP2C8

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

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas (ver sección 4.8). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La experiencia es limitada en pacientes con enfermedad hepática moderada que puede presentar diátesis hemorrágica. Por tanto, se recomienda administrar clopidogrel con precaución en esta población (ver sección 4.2).

Excipientes

Clopidogrel Macleods 75 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de galactosemia, deficiencia total de lactasa o intolerancia a la glucosagalactosa no deberían tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene aceite de ricino hidrogenado que puede provocar malestar estomacal o diarrea.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Anticoagulantes orales: No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4). Si bien la administración de clopidogrel 75 mg/día no modifica la farmacocinética de la S-warfarina o del Índice Internacional Normalizado (IIN) en pacientes que reciben tratamiento prolongado con warfarina, la administración concomitante de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia a causa de los efectos independientes sobre la hemostasis.

Inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa: El clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): El AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el 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 aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la

ingesta de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, lo que da lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, se debe tener precaución con la administración concomitante (ver sección 4.4). Sin embargo, se ha administrado la combinación de clopidogrel y AAS durante un periodo de hasta un año (ver sección 5.1).

Heparina: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no necesitó una modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina en la coagulación. La administración concomitante de la heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, lo que da lugar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, se debe tener precaución con la administración concomitante (ver sección 4.4).

Trombolíticos: Se evaluó la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos, específicos o no para fibrina, y heparinas en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de la hemorragia clínicamente significativa fue similar a la observada cuando se administró trombolíticos y heparina, en forma concomitante, con AAS (ver sección 4.8).

AINE: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la hemorragia gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, actualmente no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, se debe tener precaución con la administración concomitante de AINE, incluidos los inhibidores de la Cox-2, y clopidogrel (ver sección 4.4).

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

Otro tratamiento concomitante:

Inductores de CYP2C19

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

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

Inhibidores de CYP2C19

Debido a que clopidogrel se metaboliza parcialmente a su metabolito activo por el CYP2C19, sería previsible que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como medida de precaución, se desaconseja el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, ya sea simultáneamente con clopidogrel o con una diferencia de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición al metabolito activo en un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). La disminución estuvo asociada con una reducción del 39% (dosis de carga) y 21% (dosis de mantenimiento) de la inhibición de la agregación plaquetaria. Se espera que esomeprazol presente una interacción similar con clopidogrel.

Se han notificado datos contradictorios, provenientes de estudios observacionales y clínicos, sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en relación con eventos cardiovasculares mayores. Como medida de precaución, se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver secciones 4.4).

Con pantoprazol o lansoprazol, se han observado reducciones menos pronunciadas de exposición al metabolito.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron en un 20% (dosis de carga) y en un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto estuvo asociado con una reducción de la inhibición media de la agregación plaquetaria en un 15% y un 11%, respectivamente. Estos resultados indican que se puede administrar clopidogrel con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que reducen el ácido gástrico, como los bloqueadores H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante plaquetaria de clopidogrel.

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

Se ha demostrado una reducción significativa de la inhibición plaquetaria en pacientes infectados con VIH tratados con TARV potenciadas con ritonavir o con cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, ha habido notificaciones espontáneas de pacientes infectados con VIH tratados con TARV potenciada con ritonavir, que han experimentado eventos re-oclusivos después de una desobstrucción o han sufrido eventos trombóticos bajo un programa de tratamiento con dosis de carga de clopidogrel. La inhibición plaquetaria promedio puede disminuir con el uso concomitante de clopidogrel y ritonavir. Por lo tanto, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel con terapias potenciadas con TARV.

Otros medicamentos: Se han realizado diversos estudios con clopidogrel y otros medicamentos concomitantes con el fin de investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con la administración concomitante de clopidogrel con atenolol o nifedipino, o con ambos. Además, la administración concomitante de fenobarbital o estrógeno no afectó significativamente la actividad farmacodinámica de clopidogrel.

La administración concomitante de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la digoxina o la teofilina. Los antiácidos no modificaron el grado de absorción del clopidogrel.

Los datos del estudio CAPRIE indican que es segura la administración concomitante de clopidogrel con fenitoína y tolbutamida, metabolizadas por el CYP2C9.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios *in vitro* han mostrado un incremento en la exposición de

repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucuronido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Debido a que no se dispone de datos clínicos sobre la exposición al clopidogrel durante el embarazo, como medida de precaución, no se recomienda su administración durante este período.

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

Lactancia:

Se desconoce si el clopidogrel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado la excreción de clopidogrel en la leche. Como medida de precaución, se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel Macleods 75 mg comprimidos recubiertos con película.

Fertilidad:

En estudios con animales, no se observó que clopidogrel altere la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El clopidogrel tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad de conducir o de manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del clopidogrel en más de 44.000 pacientes que han participado en estudios clínicos, incluidos más de 12.000 pacientes tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día resultó comparable al AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE, independientemente de la edad, el sexo o la raza. A continuación se presentan las reacciones adversas clínicamente relevantes que se observaron en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A. Además de la información obtenida de estudios clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia es la reacción más frecuente notificado tanto en estudios clínicos como en la experiencia poscomercialización, en la cual se la notificó con más frecuencia durante el primer mes de tratamiento.

En el estudio CAPRIE, en los pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier hemorragia fue del 9.3%. La incidencia de casos graves fue similar para clopidogrel y para AAS.

En el estudio CURE, no se observó un número mayor de hemorragias graves con clopidogrel más AAS en los 7 días posteriores a una intervención quirúrgica de revascularización miocárdica (bypass coronario) en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de cinco días antes de la intervención quirúrgica. En pacientes que continuaron en tratamiento en los días anteriores a la intervención quirúrgica, el porcentaje de hemorragias fue del 9,6% para clopidogrel más AAS, y del 6,3% para el placebo más AAS.

En el estudio CLARITY, se observó un aumento general de las hemorragias en el grupo que recibía clopidogrel más AAS frente al grupo que recibía placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esto fue uniforme en todos los subgrupos de pacientes definidos por las características presentadas al inicio del estudio, y el tipo de tratamiento con fibrinolíticos o heparina.

En el estudio COMMIT, el porcentaje global de hemorragias graves no cerebral o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

En el estudio ACTIVE-A, el porcentaje de hemorragias graves fue superior en el grupo que recibía clopidogrel + AAS que en el de placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Las hemorragias graves fueron, en mayor proporción, de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo de placebo +AAS), principalmente gastrointestinales (3,5% vs. 1,8%). No se observó un mayor número de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento con clopidogrel + AAS frente al grupo que recibía placebo + ASS (1,4% versus 0,8%, respectivamente). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de hemorragias mortales (1,1% en el grupo de clopidogrel + AAS y 0,7% en el grupo de placebo +AAS) e ictus hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios clínicos o que se notificaron de forma espontánea Su frecuencia se define mediante la siguiente convención: frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), 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

Clasificación por órganos o sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:		Trombocitopenia leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluida la neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardíacos				Síndrome de

				Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos del sistema inmunitario				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)* síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión.
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se notificaron algunos casos con desenlace mortal), cefalea, parestesia, mareos		Alteraciones del gusto , ageusia
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retineana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematomas			Hemorragia grave, hemorragia de heridas quirúrgicas,

				vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia en vías respiratorias (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencias	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace mortal, pancreatitis, colitis (incluida la colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales de las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme), pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el sitio de inyección			Fiebre
Exploraciones complementarias		Prolongación del tiempo de sangrado, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia “no conocida”.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede derivar en la prolongación del tiempo de sangrado y complicaciones hemorrágicas posteriores. En caso de que se presenten hemorragias, se debe considerar la administración del tratamiento apropiado.

No se ha hallado ningún antídoto a la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere la pronta corrección del tiempo prolongado de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina
Código ATC: B01AC-04.

Mecanismo de acción

Clopidogrel es un profármaco; uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse mediante las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión de adenosín difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo de glucoproteínas GPIIb-IIIa mediada por ADP, e inhibe 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 concuerda con el grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas distintos del ADP también resulta inhibida mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Puesto que el metabolito activo está formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a la inhibición producida por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

Efectos farmacodinámicos

Las dosis repetidas de 75 mg por día produjeron una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP a partir del primer día; esto aumentó de forma progresiva y alcanzó el estado de equilibrio entre el Día 3 y el Día 7. En estado de equilibrio, el nivel promedio de inhibición que se observó con una dosis diaria de 75 mg fue de entre el 40% y el 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado volvieron gradualmente a los valores iniciales, por lo general en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 estudios de doble ciego en los que participaron más de 88.000 pacientes: el estudio CAPRIE, una comparación de clopidogrel con AAS, y los estudios CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A que comparaban clopidogrel con placebo, en los cuales los dos medicamentos se administraban junto con AAS y otro tratamiento estándar.

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

En el estudio CAPRIE participaron 19.185 pacientes con aterotrombosis como se manifestó en un infarto de miocardio reciente (<35 días), ictus isquémico reciente (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica EAP) establecida. Se realizó la distribución aleatoria de pacientes al grupo de clopidogrel 75 mg/día o al de AAS 325 mg/día y se hizo el seguimiento durante 1 a 3 años. En el subgrupo de infarto de miocardio, la mayoría de los pacientes recibieron AAS los primeros días posteriores al infarto de miocardio agudo.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos episodios isquémicos (variable combinada de infarto de miocardio, ictus isquémico y muerte por causas vasculares) en comparación con el AAS. En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos en el grupo de clopidogrel y 1.020 eventos con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: 0,2 a 16,4]; p=0,045), que corresponde, por cada 1000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC 0 a 20] pacientes adicionales en quienes se evita que experimenten un nuevo episodio isquémico. Un 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, clasificados por los criterios de inclusión (infarto de miocardio, ictus isquémico y EAP), el beneficio parecía ser el mayor (con una significación estadística de p = 0,003) en los pacientes incluidos porque presentaban EAP (especialmente en aquéllos que también tenían antecedentes de infarto de miocardio) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas con el AAS) en los pacientes con ictus (RRR = 7,3%; IC: -5,7 a 18,7 [p=0,258]). En los pacientes incluidos en el ensayo solo por haber sufrido un infarto de miocardio reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior, pero no estadísticamente diferente al AAS (RRR = -4,0%; IC: -22,5 a 11,7 [p=0,639]). Además, un subgrupo de

análisis por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes de más de 75 años fue inferior al observado en pacientes ≤ 75 años.

Dado que el ensayo CAPRIE no estaba diseñado para evaluar la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en la reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos por criterios de inclusión son reales, o si responden al azar.

Síndrome coronario agudo

El estudio 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 se presentaron dentro de las 24 horas del inicio del episodio más reciente de angina de pecho o síntomas indicativos de isquemia. Los pacientes debían presentar cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o niveles elevados de enzimas cardíacas o niveles de troponina I o T que al menos duplicaran el límite superior normal. Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a un tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) o a uno con placebo (N = 6.303), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándares. Los pacientes recibieron tratamiento hasta un máximo de un año. En el estudio CURE, 823 (6,6%) pacientes recibieron tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores de las 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 las heparinas.

El número de pacientes que experimentó la variable principal [muerte por causas cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (IM) 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 reducción del riesgo relativo del 20% (IC 95% de 10-28%; $p = 0,00009$) para el grupo tratado con clopidogrel (reducción del riesgo relativo del 17% cuando los pacientes recibieron tratamiento conservador, del 29% cuando se los sometió a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) acompañada o no de un stent y de un 10% cuando se los sometió a intervención quirúrgica de revascularización miocárdica (bypass coronario) (CABG). Se previnieron nuevos episodios 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 estudio de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo de clopidogrel + AAS no siguió aumentando, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

La administración de clopidogrel en el estudio CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento con trombolíticos (RRR = 43,3%; IC: 24,3%, 57,5%) e inhibidores de las GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte por causas CV, IM, ictus o isquemia refractaria) fue 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 14% (IC 95% de 6-21%, $p = 0,0005$) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio se debió principalmente a la reducción estadísticamente significativa en la incidencia del IM [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 el índice de hospitalización para la angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con características diferentes (p. ej., angina inestable o IM sin onda Q, niveles de riesgo de bajo a moderado, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) coincidieron con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis posthoc 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, en comparación con el placebo, el clopidogrel logró una RRR significativa del 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte por causas CV, IM, ictus) y también una RRR significativa del 23,9% para la segunda covariable principal (muerte por causas CV, IM, ictus o isquemia refractaria). Además, en este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de clopidogrel no planteó ninguna preocupación en particular. Los resultados de este subgrupo se corresponden con los resultados generales del ensayo.

Los resultados observados con clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares agudos y a largo plazo (como heparina /HBPM, antagonistas de las GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, betabloqueantes e inhibidores de la ECA). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

En 2 estudios de doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, CLARITY y COMMIT, se ha evaluado la seguridad y la eficacia de clopidogrel en pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST.

El ensayo CLARITY incluyó 3,491 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas del inicio de un IM con elevación del segmento ST y a quienes se indicó tratamiento con trombolíticos. 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 (dosis de carga de 150 a 325 mg, seguida de 75 a 162 mg/día), un fibrinolítico y, cuando era necesario, heparina. Se realizó seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal fue la combinación de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes sometidos a angiografía, la variable principal fue la muerte o el infarto de miocardio recurrente para el Día 8 o el alta hospitalaria. La población de pacientes incluía un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes \geq 65 años. Un total del 99,7% de pacientes recibieron fibrinolíticos (específicos para fibrina: 68,7%, no específicos para fibrina: 31,1%), el 89,5% recibió heparina, el 78,7% betabloqueantes, el 54,7% inhibidores de la ECA y 63% estatinas.

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

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

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de infarto recurrente, 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 uniforme en los grupos por edad, sexo, y que recibían o no fibrinolíticos, y se observó a partir de las 24 horas.

Desescalación de agentes inhibidores de P2Y₁₂ en síndrome coronario agudo

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en síndrome coronario agudo (SCA) ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y₁₂ más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del

tratamiento. Por el contrario, los análisis *post-hoc* demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de P2Y₁₂ más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

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

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo intervención coronaria percutánea (ICP). A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador P2Y₁₂ más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

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

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

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

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) (n = 1306), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) (n = 1304), en combinación con AAS (<100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11,5 meses.

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

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2,5% en el grupo de desescalado frente al 3,2% en el grupo

de control, p no inferioridad = 0,0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC ≥ 2 (5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ($p = 0,23$). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ($p = 0,14$).

Fibrilación auricular

En los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados del programa ACTIVE, participaron pacientes con fibrilación auricular (FA) que presentaban al menos un factor de riesgo de episodios vasculares. Según los criterios de inclusión, los médicos inscribieron pacientes en el ACTIVE-W si eran idóneos para recibir el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como la warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían recibir tratamiento con AVK porque no eran idóneos o porque no estaban dispuestos a recibirlo.

El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K era más eficaz que el tratamiento con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE-A (N=7.554) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, que comparó clopidogrel 75 mg/día + ASA (N=3.772) con placebo + ASA (N=3.782). La dosis recomendada para el AAS fue 75 a 100 mg/día. Los pacientes recibieron tratamiento hasta un máximo de 5 años.

Los pacientes distribuidos de forma aleatoria en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaban FA confirmada, ya sea 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: ≥ 75 años o 55 a 74 años de edad, y diabetes mellitus que requiere tratamiento farmacológico o IM anterior confirmado o enfermedad coronaria confirmada; tratados por hipertensión sistémica, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica sin compromiso del SNC previos; disfunción del ventrículo izquierdo con fracción de eyección ventricular izquierda $< 45\%$; o enfermedad vascular periférica confirmada. La media de la puntuación CHADS₂ fue de 2,0 (intervalo 0-6).

Los principales criterios de exclusión de pacientes fueron enfermedad ulcerosa péptica en los 6 meses previos; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$); necesidad de clopidogrel o anticoagulantes orales (ACO); o intolerancia a alguno de los dos componentes.

El 73% de los pacientes inscritos en el estudio ACTIVE-A no pudieron tomar AVK debido a la evaluación médica, incapacidad de cumplir con el control del INN (Índice Internacional Normalizado), predisposición a las caídas o traumatismos craneales, o riesgo específico de hemorragias; para el 26% de los pacientes, la decisión del médico se basó en la voluntad del paciente de tomar AVK.

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

La cantidad de pacientes que alcanzaron la variable principal (tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de ictus, IM, embolia sistémica sin compromiso del SNC o muerte por causa vascular) fue 832 (22,1%) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4%) en el de placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1%; IC 95% de 2,4% a 19,1%; $p=0,013$), principalmente debido a una gran reducción en la incidencia de infartos cerebrales. Los ictus se presentaron en 296 pacientes (7,8%) que recibieron clopidogrel + AAS y 408 (10,8%) que recibieron placebo + AAS (reducción del riesgo relativo, 28,4%; IC 95%, 16,8% a 38,3%; $p=0,00001$).

Población pediátrica

En un estudio de aumento de la dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses de edad con riesgo de trombosis (PICOLO), se evaluó el clopidogrel en dosis consecutivas de 0,01, 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes y 0,15 mg/kg solo en neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg alcanzó el porcentaje medio de inhibición

del 49,3% (5 μ M de agregación plaquetaria inducida por ADP), comparable con la de los adultos que toman Clopidogrel 75 mg/día.

En un estudio aleatorizado, de doble ciego, en grupos paralelos (CLARINET), se distribuyó aleatoriamente a 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con cardiopatía cianótica congénita mitigada con una derivación sistémica a arteria pulmonar a recibir clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) o placebo (n=439) junto con tratamiento concomitante de base hasta el momento de la segunda etapa quirúrgica. El tiempo medio entre el procedimiento paliativo de derivación y la primera administración del medicamento fue de 20 días. Alrededor del 88% de los pacientes recibieron AAS concomitante (intervalo de 1 a 23 mg/kg/día). No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos en la variable compuesta principal de muerte, trombosis en la derivación o intervención relacionada con cardiopatía antes de los 120 días de edad tras un evento considerado de naturaleza trombótica ((89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo) (ver sección 4.2). La hemorragia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia tanto en el grupo de clopidogrel como en el de placebo; sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en la incidencia de hemorragia entre los grupos. En el seguimiento de seguridad a largo plazo de este estudio, 26 pacientes que aún tenían la derivación al año de edad recibieron clopidogrel hasta los 18 meses de edad. Durante este periodo de seguimiento no surgieron nuevos motivos de preocupación por la seguridad.

En los ensayos CLARINET y PICOLO se utilizó una solución reconstituida de clopidogrel. En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos, con la solución reconstituida de clopidogrel se demostró un grado similar y una tasa de absorción del metabolito principal circulante (inactivo) ligeramente más alta en comparación con el comprimido autorizado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras las dosis orales únicas y repetidas de 75mg por día, clopidogrel se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml tras una dosis oral única de 75 mg) se produjeron aproximadamente 45 minutos después de la administración de la dosis. La absorción es de al menos un 50%, según lo detectado en la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y el principal metabolito circulante (inactivo) se unen reversiblemente *in vitro* a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). La unión no es saturable *in vitro* en un rango amplio de concentraciones.

Biotransformación

Clopidogrel se metaboliza ampliamente en el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo*, clopidogrel se metaboliza por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas que deriva en hidrólisis en su derivado ácido carboxílico inactivo (85% de metabolitos circulantes), y otra mediada por numerosos citocromos P450. Clopidogrel se metaboliza en primer lugar al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. El metabolito activo se forma sobre todo por el CYP2C19 con contribución de varias enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo tiol que se ha aislado *in vitro*, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios, e inhibe así la agregación plaquetaria.

La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo se duplica tras la administración de una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel al igual que después de cuatro días con la dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ se produce aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración de la dosis.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ^{14}C en el hombre, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces en el intervalo de 120 horas posterior a la administración de

las dosis. Tras una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una semivida de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del principal metabolito circulante (inactivo) fue de 8 horas después de la administración única y repetida.

Farmacogenética

El CYP2C19 participa en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Según lo determinado por estudios de agregación plaquetaria *ex vivo*, la farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel difieren según el genotipo de CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden a un metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en personas caucásicas (85%) y asiáticas (99%) de metabolismo lento. Otros alelos asociados a un metabolismo ausente o reducido, como CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8, son menos frecuentes. Un paciente con metabolismo lento poseerá dos alelos con ausencia de función tal como se define anteriormente. Las frecuencias publicadas para los genotipos metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% para las personas caucásicas, 4% para las de raza negra y 14% para las chinas. Es posible realizar pruebas para determinar el genotipo del CYP2C19 de un paciente.

Un estudio clínico con grupos cruzados de 40 sujetos sanos, 10 en cada uno de los grupos de metabolizadores del CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiagregantes obtenidas con la administración de 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado de equilibrio). No se observaron diferencias importantes en la exposición a los metabolitos activos y la inhibición media de agregación plaquetaria (IAP) entre los 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. Tras una pauta posológica de 300 mg/75 mg, las respuestas antiagregantes plaquetarias disminuyeron en los metabolizadores lentos con una IAP media (5 μ M de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5) en comparación con una IAP de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores lentos recibieron la pauta posológica de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con la pauta de 300 mg/75 mg. Además, la IAP fue del 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en los metabolizadores lentos que recibieron la pauta posológica de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores del CYP2C19 que recibieron 300 mg/75 mg. En los ensayos resultados clínicos no se ha establecido una pauta posológica apropiada para esta población de pacientes.

En relación con los resultados anteriores, en un metaanálisis que incluía 6 estudios de 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado de equilibrio, se demostró que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 72% para los metabolizadores lentos mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5 μ M de ADP) disminuyó con diferencias en la IAP de 5,9% y 21,4%, respectivamente, cuando se comparó con metabolizadores rápidos.

En ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados no se ha evaluado la influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel. Sin embargo, algunos análisis retrospectivos han evaluado este efecto sobre pacientes tratados con clopidogrel para quienes hay resultados de la determinación del genotipo: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), además de una cantidad de estudios de cohortes que se han publicado.

En TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios de cohortes (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes con metabolismo intermedio o lento tuvo una incidencia más alta de episodios cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohortes (Simon), se observó un aumento en la tasa de eventos solo en los metabolizadores lentos cuando se los compara con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohortes (Trenk), no se observó ningún aumento de la tasa de eventos en función del estado del metabolismo.

Ninguno de estos análisis resultaron del tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados en los metabolizadores lentos.

Poblaciones especiales

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel en estas poblaciones.

Insuficiencia renal

Tras la administración de dosis diarias repetidas de 75 mg de clopidogrel en sujetos 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, aunque la prolongación del tiempo de sangrado fue similar a la observada en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel por día. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de 75 mg de clopidogrel por día durante 10 días a pacientes con insuficiencia hepática grave, se observó que la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP era similar a la observada en los sujetos sanos. La prolongación media del tiempo de sangrado fue comparable en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de los alelos del CYP2C19 que dan lugar a un metabolismo intermedio y lento del CYP2C19 varía según la raza/etnia (ver Farmacogenética). Se dispone de datos limitados sobre las poblaciones asiáticas para valorar la implicación clínica de la determinación del genotipo de este CYP sobre los resultados clínicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos que se realizaron en ratas y babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios hepáticos. Estos se observaron para dosis que representaban un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis de 75 mg/día administrada en humanos y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicas hepáticas. No se observó ningún efecto en las enzimas metabólicas hepáticas en humanos a quienes se administró clopidogrel en dosis terapéuticas.

Con dosis muy altas de clopidogrel, también se notificó una baja tolerabilidad gástrica (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos) en ratas y babuinos.

No se observaron signos de efecto carcinógeno cuando se administró clopidogrel durante 78 semanas en ratones y 104 semanas en ratas cuando se administró en dosis de hasta 77 mg/kg por día (lo que representa al menos 25 veces la exposición observada en humanos que recibieron la dosis clínica de 75 mg/día).

Se ha probado el clopidogrel en diferentes estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo y no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no afecta 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 produjo un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Los estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radioactivamente, han demostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. En consecuencia, no se puede excluir un efecto directo (toxicidad ligera) o un efecto indirecto (palatabilidad baja).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Monohidrato de lactosa
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución

Anhídrido silícico coloidal
Aceite de ricino hidrogenado
Dimeticona

Recubrimiento de película:
Hidroxipropil metilcelulosa 2910/Hipromelosa (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales para su conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase tipo blíster: OPA/ Aluminio/ PVC y aluminio en una caja de cartón.
Tamaño del envase: 28 comprimidos

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

Macleods Pharma España, S.L.U.
Avenida Diagonal, 468, 6º, puerta A
08006 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77286

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

Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021