

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel TecniGen 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: cada comprimido contiene 107,94 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, redondos y de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Para mayor información, ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

- Adultos y pacientes de edad avanzada
Clopidogrel se debe administrar en una toma diaria única de 75 mg con o sin alimentos.

- Farmacogenética

La clasificación como metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores pobres (ver sección 5.2)

- Pacientes pediátricos

Aún no ha sido establecida 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).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 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 debida a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel.

Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente, 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 (sólo), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

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

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

Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal (ver sección 5.2).

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de este enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2.). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto, el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse, a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción e ácidos del estómago, como los bloqueantes H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante del clopidogrel.

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).

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).

Las tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel y ticlopidina) pueden causar reacciones alérgicas de leves a severas como: rash, angioedema, trombocitopenia y neutropenia. Datos procedentes de estudios observacionales y los datos de control postcomercialización mostraron una reactividad cruzada entre tienopiridinas. Los pacientes que desarrollan una reacción alérgica (por ejemplo, reacción hematológica o cutánea) a clopidogrel pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción alérgica a otro medicamento del mismo grupo farmacológico, ticlopidina o prasugrel. Se recomienda controlar de signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a las tienopiridinas (ver sección 4.8).

Hemofilia adquirida tipo A

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes con riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, cirugía o bien derivado de otras patologías y 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 significativamente el tiempo de sangría 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 tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

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, con agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina 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 en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Otros tratamientos concomitantes:

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. El uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (ver sección 4.4 y 5.2).

Entre los fármacos 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:

Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

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

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

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

Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo del clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamientos antirretrovirales (TAR) potenciados con ritonavir o cobicistat. Aunque la importancia clínica de estos hallazgos es incierta, se han notificado casos espontáneos de pacientes infectados por el VIH tratados con TAR potenciados que han experimentado acontecimientos de reoclusión después de una desobstrucción o que han sufrido episodios de trombosis mientras recibían un tratamiento de carga con clopidogrel. La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por consiguiente, se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con TAR potenciados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición de 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 embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

En el estudio CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de 1,4% para clopidogrel y 1,6% para AAS.

En el estudio CURE, la incidencia de hemorragias graves para clopidogrel + AAS fue dependiente de la dosis de AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) al igual que en el caso de administración de placebo + AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). El riesgo de hemorragia (con riesgo para la vida, mayor, menor, otra) disminuyó a medida que avanzó el ensayo: 0-1 mes (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 meses (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). No se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + 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 (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel + AAS, y del 6,3% para placebo + AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel + AAS (17,4%) vs. grupo placebo + AAS (12,9%). La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). 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 (0,6% versus 0,5% en los grupos clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

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

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras, frecuencia no conocida |
|---|------------|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia | Neutropenia, incluyendo neutropenia grave | Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver sección 4.4), anemia aplástica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia, hemofilia adquirida A. |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad |

| | | | | |
|---|--|---|----------------------------|--|
| | | | | por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)* |
| Trastornos psiquiátricos | | | | Alucinaciones, confusión |
| Trastornos del sistema nervioso | | Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo | | Alteración del gusto |
| Trastornos oculares | | Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana) | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo | |
| 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, neumonitis 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 (necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme), angiodema, erupción eritematosa, urticaria, eccema, liquen plano. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | | Hematuria | | Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sangrado en el lugar de inyección | | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas | | |

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: 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 sangría, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosinodifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a esta 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 u objeto de inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

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

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 80.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente a AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

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

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos en comparación con AAS (variable principal combinada de IAM, ictus isquémico y muerte vascular). En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos con clopidogrel y 1.020 con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4]; p = 0,045), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales en los que se evita la aparición de un nuevo evento

isquémico. El análisis de la mortalidad total como variable secundaria no mostró ninguna diferencia significativa entre clopidogrel (5,8%) y AAS (6,0%).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo o Biotransformación

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ^{14}C en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida

de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacogenética

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan clopidogrel. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

Frecuencia del genotipo y fenotipo del CYP2C19

| | Blancos (n= 1356) | Negros (n= 966) | Chinos (n= 573) |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 ó *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ó *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

Hasta la fecha el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores pobres e intermedios disminuye C_{max} y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de una dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y pobre combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observó sólo en los metabolizadores pobres.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Puede haber variables genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito de clopidogrel.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Raza

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerancia 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 ratio 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:

Lactosa anhidra
Almidón de maíz pregelatinizado
Polietilenglicol (PEG 6000)
Celulosa microcristalina
Aceite vegetal de semillas de algodón hidrogenado

Recubrimiento (Opadry II Pink 33G34629):

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Lactosa monohidrato
Macrogol
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PCTFE+PE+PVC/Alu conteniendo 28 y 50 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación de medicamentos no utilizados 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

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Clopidogrel TecniGen 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.773

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

Clopidogrel TecniGen 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Diciembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2019