



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

*CLOTROMBIX 75 mg*

Producto Bioequivalente

**2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene Clopidogrel 75 mg.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Comprimidos recubiertos

**4. DATOS CLINICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Clopidogrel está indicado en adultos para prevenir acontecimientos aterotrombóticos: en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (desde unos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral isquémico (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses) o bien padecen de enfermedad arterial periférica establecida, también está indicado en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS). Se indica también en pacientes con infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, que pueden optar al tratamiento trombolítico, en combinación con AAS.

Para mayor información ver sección 5.1.

**4.2 Posología y método de administración**

Posología

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

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1)

En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios) (ver sección 5.1).

Si se olvida una dosis:

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

- **Población pediátrica**

Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).

- **Insuficiencia renal**

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

- **Insuficiencia hepática**

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

Forma de administración

Por vía oral.

Puede administrarse con o sin alimentos.

#### **4.3 Contraindicaciones**

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

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

*Hemorragia y trastornos hematológicos*

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8).

Como con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá ser usado con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas y en pacientes que reciban tratamiento con ácido acetilsalicílico (ASA), heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores de la Cox-2 e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) o inductores fuertes del CYP2C19 u otros productos medicinales asociados con el riesgo de sangrado como la pentoxifilina (ver sección 4.5)

Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

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

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

*Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)*

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

*Hemofilia adquirida*

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial 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.

*Infarto cerebral isquémico reciente*

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

*Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima, de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

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

*Sustratos CYP2C8*

Se requiere precaución en pacientes tratados concomitantemente con clopidogrel y productos medicinales con base de sustrato de 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, clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

*Insuficiencia hepática*

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

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

*Productos medicinales asociados con el riesgo de sangrado*

El potencial efecto aditivo tiene como consecuencia un mayor riesgo de sangrado. La administración concomitante de productos medicinales asociados con el riesgo de sangrado debe ser realizada con precaución (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

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

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

*Ácido acetilsalicílico (AAS):* AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día 6 durante un día no incrementó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año (ver sección. 5.1).

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

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

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

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

*Otros tratamientos concomitantes:*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

**Inductores de CYP2C19**

Dado que clopidogrel se metaboliza, en parte, a su metabolito activo por el CYP2C19, se esperaría 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 induce fuertemente el CYP2C19, lo que resulta tanto en un aumento del nivel del metabolito activo de clopidogrel como en la inhibición plaquetaria, que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes del CYP2C19 (ver sección 4.4).

**Inhibidores de CYP2C19**

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

Inhibidores potentes o moderados de la CYP2C19 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, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4).

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

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

No existe evidencia de que cualquier otro producto medicinal que reduzca el ácido estomacal, como los bloqueadores de H<sub>2</sub> o antiácidos, interfieran con la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.

***Pacientes infectados por el VIH tratados con ritonavir***

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo de clopidogrel y una inhibición plaquetaria reducida en pacientes infectados con VIH tratados con terapias antirretrovirales (TAR) potenciadas con ritonavir o cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, ha habido informes espontáneos de pacientes infectados con VIH tratados con TAR reforzado, que han experimentado eventos re-oclusivos después de la desobstrucción o han sufrido eventos trombóticos bajo un programa de tratamiento de carga de clopidogrel. La exposición al clopidogrel y la inhibición plaquetaria promedio pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por lo tanto, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel con TAR potenciado.

*Otros medicamentos:*

Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, o estrógenos.

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

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

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

Al igual que con otros inhibidores orales de P2Y12, la administración conjunta de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido al vaciado gástrico lento. La relevancia clínica es desconocida.

Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieren la administración conjunta de morfina u otros agonistas opioides.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Rosuvastatina: se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición de rosuvastatina en pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (Cmax) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la Cmax después de la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

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

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

##### *Lactancia*

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

##### *Fertilidad*

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

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

#### **4.8 Efectos no deseados**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

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

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

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

En el ensayo CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que siguieron



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de tratamiento fibrinolítico o con heparina.

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

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

*Tabla de reacciones adversas*

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

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***

*Poco frecuentes:* Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia

*Raras:* Neutropenia, incluyendo neutropenia grave

*Muy raras, desconocidas\*:* Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, granulocitopenia, anemia

***Trastornos del sistema inmunológico***

*Muy raras, desconocidas\*:* Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridines (como ticlopidine, prasugrel) (ver sección 4.4)\*, síndrome autoinmune de insulina que puede causar hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con el subtipo HLA DRA4 (que ocurre más comúnmente en la población japonesa) \*

***Alteraciones psiquiátricas***

*Muy raras, desconocidas\*:* Alucinaciones, confusión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

**Alteraciones del sistema nervioso**

*Poco frecuentes:* Sangrado intracraneal (algunos con resultado fatal), dolor de cabeza, parestesia, mareos

*Muy raras, desconocidas\*:* Alteraciones del sentido del gusto, ageusia

**Alteraciones de la vista**

*Poco frecuentes:* Sangrado ocular (conjuntival, ocular, retinal)

**Alteraciones del oído y laberinto**

*Raras:* Vértigo

**Trastornos cardiacos**

*Muy raras, desconocidas\*:* *Síndrome Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel\**

**Alteraciones vasculares**

*Frecuentes:* Hematoma

*Muy raras, desconocidas\*:* Hemorragia grave, hemorragia por herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión

**Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino**

*Frecuentes:* Epistaxis

*Muy raras, desconocidas\*:* Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica

**Alteraciones gastrointestinales**

*Frecuentes:* Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia

*Poco frecuentes:* Úlcera gástrica y duodenal, gastritis, vómitos, náusea, estreñimiento, flatulencia

*Raras:* Hemorragia retroperitoneal

*Muy raras, desconocidas\*:* Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con resultado fatal, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), estomatitis

**Alteraciones hepatobiliares**

*Muy raras, desconocidas\*:* Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, pruebas de función hepática anormales

**Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* Hematomas

*Poco frecuentes:* Urticaria, prurito, sangrado de la piel (púrpura)

*Muy raras, desconocidas\*:* Dermatitis bulosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), rash eritematoso o exfoliativo, urticaria, eczema, lichen plano

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

**Alteraciones músculo-esqueléticas y del tejido conectivo**

*Muy raras, desconocidas\*:* Hemorragia músculo-esquelético (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia

**Alteraciones renales y urinarias**

*Poco frecuentes:* Hematuria

*Muy raras, desconocidas\*:* Glomerulonefritis, incremento en creatinina

**Alteraciones del sistema reproductivo y la mama**

*Raras:* Ginecomastia

**Alteraciones generales y del lugar de administración**

*Frecuentes:* Hemorragia en el lugar de la inyección

*Muy raras, desconocidas\*:* Fiebre

**Investigaciones**

*Poco frecuentes:* tiempo de sangrado prolongado, menor conteo de neutrófilos, menor conteo de plaquetas

\* Información relacionada con clopidogrel con frecuencia "desconocida".

## **4.9 Sobredosis**

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangrado y, en consecuencia, complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangrado la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina  
Código ATC: B01AC04

**Mecanismo de acción**

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

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

*Efectos farmacodinámicos*

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

*Eficacia clínica y seguridad*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 7 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 100.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente a AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT y ACTIVE-A, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

observado en pacientes  $\leq 75$  años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

*Síndrome coronario agudo*

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) o placebo (N = 6.303), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 20% (IC 95% de 10-28%;  $p = 0,00009$ ) para el grupo tratado con clopidogrel (RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de bypass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: -26,9; 26,7); 6% (IC: -33,5; 34,3) y 14% (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

La utilización de clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR = 43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%,  $p = 0,0005$ ) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo tratado con clopidogrel y 363 (5,8%) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

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

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

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1.752) o placebo (n=1.739), ambos en combinación con AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes  $\geq$  65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

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

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

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

*Fibrilación auricular*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo de evento vascular. Basándose en los criterios de reclutamiento, los médicos reclutaron pacientes en el ACTIVE-W si eran candidatos al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían o no querían recibir tratamiento con AVK.

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

El estudio ACTIVE-A (N=7.554) fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado, multicéntrico, que comparaba clopidogrel 75 mg/día + AAS (n=3.772) con placebo + AAS (N=3.782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg/día. Los pacientes fueron tratados durante 5 años.

Los pacientes aleatorizados en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaban con FA documentada, p.e., FA permanente o al menos 2 episodios de FA intermitente en los últimos 6 meses, y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad  $\geq 75$  años o edad de 55 a 74 años y diabetes mellitus que requiere tratamiento con medicamentos, o IAM previo, documentado, o enfermedad coronaria documentada; en tratamiento por hipertensión sistémica; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (AIT), o embolia sistémica que no afecta al SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda  $< 45\%$ ; o trastorno vascular periférico documentado. La puntuación media CHADS2 fue de 2,0 (rango 0-6).

Los criterios de exclusión principales para pacientes fueron documentados: úlcera péptica en los 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento plaquetario  $< 50 \times 10^9/l$ ); necesidad de tratamiento con clopidogrel o anticoagulantes orales (ACO); o intolerancia a cualquiera de los dos compuestos.

El setenta y tres por ciento (el 73 %) de pacientes reclutados en el estudio ACTIVE-A no podían tomar AVK debido a la valoración médica, la incapacidad de cumplir con el control de INR (International Normal Ratio), la predisposición a la caída o el traumatismo craneal, o al riesgo específico de hemorragia; para el 26 % de los pacientes, la decisión del médico estaba basada en la desgracia del paciente de tomar AVK.

La población de paciente incluyó un 41,8 % de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6 % de las pacientes tenían  $\geq 75$  años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la ECA, y el 25,4 % estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (periodo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular) fue 832 (22,1 %) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4 %) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1 %; el 95 % CI del 2,4 % hasta 19,1 %;  $p=0,013$ ), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8 %) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8 %) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativa, 28,4 %; IC 95 %, 16,8 % hasta 38,3 %;  $p=0.00001$ ).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Población pediátrica

En un estudio de escalado de dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses con riesgo de trombosis (PICOLO), se evaluó clopidogrel a dosis consecutivas de 0,01, 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes, y 0,15 mg/kg sólo en neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg consiguió un porcentaje medio de inhibición del 49,3% (5  $\mu$ M agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de adultos que toman 75 mg/día de clopidogrel.

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

*Absorción*

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

*Distribución*

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

*Biotransformación*

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. In vitro e in vivo, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado 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 ha sido aislado in vitro, se une rápidamente, e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La C<sub>max</sub> del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La C<sub>max</sub> aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

#### *Eliminación*

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

#### *Farmacogenética*

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, en los ensayos con resultados clínicos, un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

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

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

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

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

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador. Ninguno de estos análisis fue de un tamaño adecuado como para detectar diferencias en los resultados de metabolizadores lentos.

#### Poblaciones especiales

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave por 10 días, 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

*Raza*

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

**5.3 Datos de seguridad pre-clínicos**

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

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

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

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

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, 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 FARMACEUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido*

Manitol

Celulosa microcristalina

Hiprolosa

Aceite vegetal hidrogenado

*Recubrimiento*

Recubrimiento polimérico rosa \*

Tinta de impresión Opacode negro\*\*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CLOTROMBIX (CLOPIDOGREL)  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

*\*Composición del recubrimiento polimérico rosa*

Macrogol 400  
Óxido de hierro rojo  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio

*\*\*Tinta de impresión*

Goma laca  
Óxido de hierro negro

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3 Vida en estantería**

Ver fecha de expira en el empaque secundario del medicamento.

**6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a no más de 30°C.

Almacenar en el envase original.

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

Res. Exe. RW N° 17325/22