

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película

Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 3 mg de lactosa y 3,3 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 12 mg de lactosa y 13,2 mg de aceite de ricino hidrogenado

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película

De color rosa, redondo, biconvexo, con el número «75» grabado en una de las caras y el número «1171» en la otra cara.

Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película

De color rosa, oblongo, el número «300» aparece grabado en una cara y el número «1332» en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

*Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos*

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes adultos 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.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (incluyendo pacientes sometidos a la colocación de un stent) o que son candidatos a terapia trombolítica/fibrinolítica.

*En pacientes que presentan un Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de riesgo moderado a alto o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV isquémico) menor*

Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en:

- Pacientes adultos que presentan un AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD<sub>2</sub><sup>1</sup>  $\geq 4$ ) o ACV isquémico menor (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico.

*Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular*

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Para mayor información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película

Este comprimido de 300 mg de clopidogrel está indicado como dosis de carga.

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 o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años cuando esté prevista una intervención coronaria percutánea (ver

<sup>1</sup> Edad, presión arterial, características clínicas, duración y diagnóstico de diabetes mellitus

<sup>2</sup> Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud

sección 4.4). Se debe continuar el tratamiento con clopidogrel con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), entre 75 y 325 mg diarios). 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).

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: para los pacientes tratados médicamente, que pueden recibir terapia trombolítica/fibrinolítica, 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 tratados médicamente 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)
- Cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ICP)
  - Clopidogrel se debe iniciar con una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a una ICP primaria y en los pacientes que se someten a una ICP pasadas 24 horas después de recibir un tratamiento fibrinolítico. En pacientes  $\geq 75$  años de edad, la dosis de carga de 600 mg debe administrarse con precaución (ver sección 4.4).
  - Debe administrarse una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en pacientes que se someten a una ICP dentro de las 24 horas después de recibir un tratamiento fibrinolítico.

El tratamiento con clopidogrel debe continuarse con 75 mg una vez al día con 75 mg-100 mg de AAS diarios. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible tras el inicio de los síntomas y continuar hasta los 12 meses (ver sección 5.1).

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT o ACV isquémico menor:

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT (puntuación ABCD2  $\geq 4$ ) o ACV isquémico menor (NIHSS  $\leq 3$ ) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel 300 mg, seguido de una dosis diaria de clopidogrel 75 mg y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas después del evento y continuarse durante 21 días seguido de una terapia antiplaquetaria única.

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.

#### Poblaciones especiales

- Pacientes de edad avanzada

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):

- Puede considerarse una dosis de carga de 600 mg en pacientes  $< 75$  años cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ver sección 4.4).

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

- Para pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica: en pacientes mayores de 75 años, el clopidogrel debe iniciarse sin una dosis de carga.

Para pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP pasadas 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica:

- En pacientes  $\geq 75$  años, la dosis de carga de 600 mg debe administrarse con precaución (ver sección 4.4).

- 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 incluidos en la sección 2 o en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Hemorragia y trastornos hematológicos*

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inductores potentes de CYP2C19 u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). Debido al aumento del riesgo de hemorragia, no se recomienda el tratamiento antiplaquetario triple (clopidogrel + AAS + dipiridamol) para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver sección 4.5 y sección 4.8). 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).

No se recomienda el uso de clopidogrel en dosis de carga de 600 mg en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en pacientes  $\geq 75$  años de edad debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población. Debido a los datos clínicos limitados en pacientes  $\geq 75$  años con ICP IAMSEST, y al aumento del riesgo de sangrado, el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel debe considerarse solo después de una evaluación individual del riesgo de sangrado del paciente por parte del médico.

#### *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 (TTPa) 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*

##### *• Inicio de la terapia*

- En pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, la terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse no más tarde de 24 horas después de la aparición del evento.
- No hay datos en cuanto al beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).
- En pacientes con ACV isquémico no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse solo después de los primeros 7 días del evento.

##### *• Pacientes con ACV isquémico no menores (NIHSS $> 4$ )*

Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de terapia antiplaquetaria dual (ver sección 4.1).

- *ACV isquémico menor reciente o AIT de riesgo moderado a alto en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención.*

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes para los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes planificados para trombólisis o terapia anticoagulante. No se recomienda la terapia antiplaquetaria dual en estas situaciones.

#### *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria.

Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

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

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

#### *Sustratos del CYP2C8*

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

#### *Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Excipientes*

Plavix 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.

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

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

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

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

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

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

**Inductores de CYP2C19**

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

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

**Inhibidores de CYP2C19**

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

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

**Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):**

La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

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

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

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

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

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

**Otros medicamentos:**

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

Aparte de la información sobre 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), antiépilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

Al igual que con otros inhibidores orales P2Y<sub>12</sub>, la administración concomitante de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido a un lento vaciamiento gástrico. Se desconoce la relevancia clínica. Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieran la administración concomitante de morfina u otros agonistas opioides.

Rosuvastatina: se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces ( $C_{\text{máx}}$ ) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la  $C_{\text{máx}}$  tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo 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 Plavix.

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 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 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).

En TARDIS, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente que recibieron terapia antiplaquetaria intensiva con tres medicamentos (AAS + clopidogrel + dipiridamol) tuvieron más sangrado y el sangrado fue de mayor gravedad en comparación con clopidogrel solo o AAS combinado y dipiridamol (OR común ajustado 2,54, 95% IC 2,05-3,16, p<0,0001).

*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

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras, frecuencia no conocida*</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardiacos				Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*

Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*, síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia
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	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculo-esquelética (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			Fiebre

Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		
-------------------------------	--	---	--	--

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

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

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** ver Ficha técnica completa.

#### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

##### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo:* Manitol (E421), Macrogol 6000, Celulosa microcristalina, Aceite de ricino hidrogenado, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida. *Cubierta del comprimido:* Hipromelosa (E464), Lactosa monohidrato, Triacetina (E1518), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172). *Barniz:* Cera carnauba.

##### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

##### **6.3 Período de validez**

3 años.

##### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C cuando se presenta en blísteres PVC/PVDC/aluminio.

Cuando se presenta en cualquier blíster de aluminio, este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

##### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

###### Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio en estuches de cartón con 28 y 84 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de PVC/PVDC/Aluminio, unidos en estuches de cartón con 50x1 comprimidos recubiertos con película.

###### Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de aluminio unidos en envases de cartón conteniendo 30x1 comprimidos recubiertos con película.

##### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie 82, avenue Raspail 94250 Gentilly - Francia

#### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/069/001; EU/1/98/069/002; EU/1/98/069/003; EU/1/98/069/009

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

Fecha de la primera autorización: 15 de julio de 1998

Fecha de la última renovación: 19 de junio de 2008

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

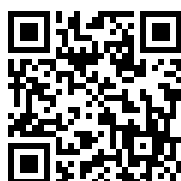
<http://www.ema.europa.eu/>

**Representante local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 - Barcelona - 08016 - España.

**11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película. Envases: 28 comprimidos (CN: 654542.3) P.V.P: 16,17€; P.V.P IVA: 16,81€. 84 comprimidos (CN: 714433.5) P.V.P: 48,50€; P.V.P IVA: 50,44€. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Visado de inspección. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película. 50 comprimidos (CN: 664304.4) P.V.P: 28,87€; P.V.P IVA: 30,02€. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Visado de inspección. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película. 30 comprimidos. Envase clínico (CN: 603013.4) P.V.P: 185.26€; P.V.P IVA: 192.67€. Con receta médica. Uso hospitalario. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



**CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**

Plavix no está financiado en España para la siguiente indicación: pacientes con moderado a alto riesgo de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV isquémico) menor.