

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXPANSIA® Clopidogrel 75 mg, tabletas recubiertas.

Nombre químico: Methyl (+)-(S)- α -(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno-[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate sulphate.

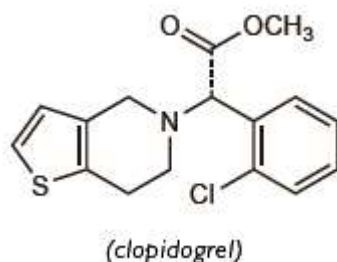
Peso molecular: 419.9

Fórmula química: C₁₆H₁₆ClNO₂S₂H₂SO₄

Código ATC: B01AC04

Número CAS: 113665-84-2 (clopidogrel); 94188-84-8 (clopidogrel);120202-66-6 (clopidogrel bisulfate)

Estructura molecular:



2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene: Clopidogrel bisulfato 98 mg equivalente a 75 mg de Clopidogrel. Excipientes c.s.p.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta Recubierta

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 sufren de síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos los pacientes sometidos a colocación de un stent después de la intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA).
 - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en
 - pacientes tratados médicamente elegibles para terapia trombolítica.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en la fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo de eventos vasculares, no es adecuado el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y tampoco quienes tienen un bajo riesgo de sangrado, el clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular.

Para mayor información ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- *Adultos y pacientes de edad avanzada*

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de

75 mg. En pacientes que sufren un síndrome coronario

agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una sola dosis de carga de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día (con ácido acetilsalicílico (AAS) 75 mg-325 mg al día). Dado que las dosis más altas de ASA se asociaron con un mayor riesgo de sangrado, 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 de ensayos clínicos respaldan el uso hasta por 12 meses, y el beneficio máximo se observó a los 3 meses (ver sección 5.1).

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel debe administrarse como una única dosis diaria de 75 mg iniciada con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS y con o sin trombolíticos. Para pacientes mayores de 75 años de edad, el clopidogrel debe iniciarse sin una dosis de carga. La terapia combinada debe iniciarse tan pronto como sea posible después de que comiencen los síntomas y continuar durante al menos cuatro semanas. El beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más allá de cuatro semanas no se ha estudiado en este contexto (ver sección 5.1).

En pacientes con fibrilación auricular, el clopidogrel debe administrarse en una sola dosis diaria de 75 mg. Se debe iniciar el AAS (75-100 mg diarios) y continuarlo en combinación con clopidogrel (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 empleo

Hemorragias 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 la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien 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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con riesgo de hemorragia 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

Hemofilia adquirida se ha registrado después del uso de clopidogrel. En los casos de prolongación confirmada del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) con o sin hemorragia, debe considerarse la hemofilia adquirida. Los pacientes con un diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser tratados y tratados por especialistas, y el clopidogrel debe suspenderse.

Infarto cerebral isquémico reciente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes 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 en 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).

Sustratos del CYP2C8

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

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas

Los pacientes deben ser evaluados por sus antecedentes de hipersensibilidad a las tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) ya que se ha informado de la reactividad cruzada entre las tienopiridinas (ver sección 4.8). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de leves a graves como erupción cutánea, angioedema o reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropaenia. Los pacientes que han desarrollado una reacción alérgica previa y/o una reacción hematológica a una tienopiridina pueden tener un mayor riesgo de desarrollar la misma reacción u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda controlar los signos de hipersensibilidad en pacientes con una alergia conocida a las 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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la Galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o mala absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con dieta baja en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: Existe un mayor riesgo de hemorragia debido al posible efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados al riesgo de sangrado debe realizarse 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 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un

tratamiento a largo plazo con warfarina, la administración conjunta de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes sobre la hemostasia.

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

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

AINE: En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros 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 COX2, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

ISRS: Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en 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

secciones 4.4 y 5.2).

Entre los fármacos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19, por ejemplo, se incluyen 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 ensayos clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos 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 el ácido del estómago como los bloqueantes H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

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 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 sustrato del CYP2C8: Se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han demostrado que el aumento en la exposición a repaglinida se debe a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucurónido del clopidogrel. Debido al riesgo del aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración

concomitante de clopidogrel y los medicamentos que se eliminan principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (por ejemplo, repaglinida, paclitaxel) deben realizarse con precaución (ver sección 4.4).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales no 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 o 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 estudio CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar para clopidogrel y AAS.

En el estudio 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 aortocoronario, 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 general 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).

Lista tabulada 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 ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Monografía del Producto
Departamento Médico y Regulatorio
Expansia® tabletas recubiertas
 Clopidogrel 75 mg

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y sistema linfático.		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica, trombocitopenia (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia

Monografía del Producto
Departamento Médico y Regulatorio
Expansia® tabletas recubiertas
 Clopidogrel 75 mg

Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica / infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica

Monografía del Producto
Departamento Médico y Regulatorio
Expansia® tabletas recubiertas
 Clopidogrel 75 mg

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), rash

Monografía del Producto
Departamento Médico y Regulatorio
Expansia® tabletas recubiertas
 Clopidogrel 75 mg

				eritematoso o exfoliativo, urticaria, eczema, liquen plano
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos del aparato reproductivo y mamario			Ginecomastía	
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 con frecuencia "desconocida".

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, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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 adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido 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 5 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT 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 pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

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

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

Síndrome coronario agudo

El estudio CURE incluyó a 12,562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) y se presentaron dentro de las 24 horas del inicio del episodio más reciente de dolor torácico o síntomas compatibles con isquemia. Se requirió que los pacientes tuvieran cambios en el ECG compatibles con isquemia nueva o enzimas cardíacas elevadas o troponina I o T en al menos el doble del límite superior de lo normal. Los pacientes se asignaron al azar a clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguidos 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 otras terapias estándar. Los pacientes fueron tratados un año. En CURE, 823 (6,6%) pacientes recibieron tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores GPIIb / IIIa. Las heparinas se administraron en más del 90% de los pacientes y la tasa relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio significativamente afectada por el tratamiento concomitante con heparina.

El número de pacientes que experimentaron el punto final primario [muerte cardiovascular (CV),

infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con clopidogrel y 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, un 20% de reducción del riesgo relativo (IC del 95%: 10% -28%; $p = 0,00009$) para el grupo tratado con clopidogrel (reducción del riesgo relativo del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, 29% cuando se sometieron a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y 10% cuando se sometieron a un injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG). Se evitaron nuevos eventos cardiovasculares (punto final primario), con reducciones de 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 de estudio de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 y 9-12 meses, respectivamente. Por lo tanto, más allá de los 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + ASA no aumentó más, mientras que el riesgo de hemorragia persistió (ver sección 4.4).

El uso de clopidogrel en CURE se asoció con una disminución en la necesidad de terapia trombolítica (RRR = 43.3%; IC: 24.3%, 57.5%) e inhibidores de GPIIb / IIIa (RRR = 18.2%; IC: 6.5%, 28.3%).

El número de pacientes que experimentaron el criterio de valoración co-primario (muerte CV, infarto de miocardio, ictus o isquemia refractaria) fue de 1,035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y 1,187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, un 14% reducción del riesgo (IC 95% de 6% -21%, $p = 0,0005$) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue principalmente impulsado por la reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infarto de mioio [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 diferentes características (por ejemplo, angina inestable o MI no onda Q, niveles de riesgo bajo a alto, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis primario. En particular, en un análisis post-hoc en 2.172 pacientes (17% de la población CURE total) que se sometieron a colocación de stent (Stent-CURE), los datos mostraron que el clopidogrel en comparación con placebo, demostró una RRR significativa del 26,2% a favor de clopidogrel para el criterio de valoración co-primario (muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) y también un RRR significativo del 23,9% para el segundo punto final coprimario (muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria). Por otra parte, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes no suscitó ninguna preocupación particular. Por lo tanto, los resultados de este subconjunto están en línea con los resultados del ensayo general.

Los beneficios observados con clopidogrel fueron independientes de otras terapias cardiovasculares agudas y de larga duración (como heparina / HBPM, antagonistas de GPIIb / IIIa, medicamentos hipolipemiantes, betabloqueantes e inhibidores de la ECA). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS (75-325 mg una vez al día).

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

El ensayo CLARITY incluyó a 3.491 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas de la aparición de un infarto de miocardio con elevación del ST y se planificó para la terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguidos 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, seguidos

de 75 a 162 mg / día), un agente fibrinolítico y, cuando sea apropiado, heparina. Los pacientes fueron seguidos durante 30 días. El punto final primario fue la aparición del compuesto de una arteria ocluida relacionada con el infarto en el angiograma previo al alta, o muerte o infarto de miocardio recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, el punto final primario fue la muerte o el infarto de miocardio recurrente en el día 8 o por el alta hospitalaria. La población de pacientes incluía un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes \geq 65 años. Un total de 99.7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrina específica: 68.7%, no fibrina específica: 31.1%), 89.5% de heparina, 78.7% de betabloqueantes, 54.7% de inhibidores de la ECA y 63% de estatinas.

El 15% (15%) de los pacientes en el grupo de clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron el punto final primario, lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción del 36% a favor del clopidogrel (IC del 95%: 24, 47% ; $p < 0.001$), relacionado principalmente con una reducción en las arterias ocluidas relacionadas con el infarto. Este beneficio fue constante en todos los subgrupos preespecificados, incluidos la edad y el sexo de los pacientes, la ubicación del infarto y el tipo de fibrinolítico o heparina utilizado.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2x2 incluyó a 45,852 pacientes que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas de sospecha de infarto de miocardio con anomalías de ECG de soporte (es decir, elevación del ST, depresión del ST o bloqueo de rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg / día, $n = 22,961$) o placebo ($n = 22,891$), en combinación con AAS (162 mg / día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Los puntos finales coprimarios fueron la muerte por cualquier causa y la primera aparición de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte. La población incluyó al 27.8% de mujeres, al 58.4% de pacientes \geq 60 años (26% \geq 70 años) y al 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 reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte en un 9% ($p = 0,002$), lo que representa una reducción absoluta de 0,5 % y 0.9%, respectivamente. Este beneficio fue constante a lo largo de la edad, el sexo y con o sin fibrinolíticos, y se observó a las 24 horas.

Fibrilación auricular

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo para eventos vasculares. Según los criterios de inscripción, los médicos reclutaron pacientes en ACTIVE-W si eran candidatos para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como la warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no pudieron recibir la terapia de AVK porque no pudieron o no quisieron recibir el tratamiento.

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

El estudio ACTIVE-A ($N = 7,554$) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó 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 por hasta

5 años.

Los pacientes aleatorizados en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaron FA documentada, es decir, FA permanente o al menos 2 episodios de FA intermitente en los últimos 6 meses y que tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad \geq 75 años o 55 años a 74 años y diabetes mellitus que requiere terapia con medicamentos, o un IM previo documentado o una enfermedad arterial coronaria documentada; tratado por hipertensión sistémica; ataque previo, ataque isquémico transitorio (TIA), o embolia sistémica no del SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<45\%$; o enfermedad vascular periférica documentada. La puntuación media de CHADS2 fue 2.0 (rango 0-6).

Los principales criterios de exclusión para los pacientes fueron la enfermedad ulcerosa péptica documentada en los últimos 6 meses; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento de plaquetas $<50 \times 10^9 / L$); requisito de clopidogrel o anticoagulantes orales (OAC); o intolerancia a cualquiera de los dos compuestos.

Setenta y tres por ciento (73%) de los pacientes incluidos en el estudio ACTIVE-A no pudieron tomar AVK debido a una evaluación médica, incapacidad para cumplir con el monitoreo INR (proporción internacional normalizada), predisposición a caerse o traumatismo craneal o riesgo específico de sangría; para el 26% de los pacientes, la decisión del médico se basó en la falta de voluntad del paciente para tomar AVK.

La población de pacientes incluyó 41.8% mujeres. La edad media fue de 71 años, el 41,6% de los pacientes tenían \geq 75 años. Un total de 23.0% de los pacientes recibió antiarrítmicos, 52.1% de betabloqueantes, 54.6% de inhibidores de la ECA y 25.4% de estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el punto final primario (tiempo hasta la primera aparición de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia sistémica no del SNC o muerte vascular) fue de 832 (22,1%) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4%) en el grupo placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1%, IC del 95%: 2,4% a 19,1%, $p = 0,013$), principalmente debido a una gran reducción en la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 (7.8%) pacientes que recibieron clopidogrel + AAS y 408 (10.8%) pacientes que recibieron placebo + AAS (reducción del riesgo relativo, 28.4%, IC 95%, 16.8% a 38.3%; $p = 0.00001$).

Población pediátrica

En un estudio de 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 μ 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 cardiaca 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.

Metabolismo o Biotransformación

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clorpidogrel. El metabolito activo está formado principalmente por CYP2C19 con contribuciones de varias otras 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_{max} 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_{max} aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación

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

Farmacogenética

CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxoclopidogrel.

La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19 * 1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19

* 2 y CYP2C19 * 3 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 (ultrarápido, 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 ultrarápidos, 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 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 μ 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 cerebro-vascular) 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, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varía 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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Excipientes

Crospovidona, croscarmelosa sódica, ácido cítrico anhidro, dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa,

lactosa monohidratada, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, colorante rojo FD&C #40 CI 16035, alcohol isopropílico*, alcohol etílico 95%*.

*Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Vida útil

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio/aluminio

6.6. Presentaciones

Caja por 2 tabletas recubiertas muestra médica.

Caja por 14 tabletas recubiertas.

Caja por 28 tabletas recubiertas.

REFERENCIAS

- Sweetman S. Martindale The Complete Drug Reference. 36a ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009. Pp 1250.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica de Clopidogrel. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71704/FT_71704.html