

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 hidrogensulfato). **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 hidrogensulfato). **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, que son candidatas a terapia trombolítica, en combinación con AAS. *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 y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1). - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1) En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios) (ver sección 5.1). Si se olvida una dosis: - Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado. - Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis. » Población pediátrica Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1). - Insuficiencia renal: La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4). - Insuficiencia hepática: La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4) **Forma de administración** Por vía oral. Puede administrarse con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes 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) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5). Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares). Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración). *Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)* Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis. *Hemofilia adquirida* Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse. *Infarto cerebral isquémico reciente* Debido a la falta de datos, no se puede recomendar la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo. *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)* Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a 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). *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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción 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 hemos-tasia. *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). *AINE:* 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:* 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 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 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 farmacocinética y farmacodinámica. 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. 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, antiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GpIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente 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 embrionofetal, 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). Tabla de reacciones adversas En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia. Raras: Neutropenia, incluyendo neutropenia grave. Muy raras, frecuencia no conocida*: Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia. **Trastornos cardíacos:** Muy raras, frecuencia no conocida*: Síndrome Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel* **Trastornos del sistema inmunológico:** Muy raras, frecuencia no conocida*: 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:** Muy raras, frecuencia no conocida*: Alucinaciones, confusión. **Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo. Muy raras, frecuencia no conocida*: Alteración del gusto, agusia. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana). **Trastornos del oído y del laberinto:** Raras: Vértigo. **Trastornos vasculares:** Frecuentes: Hematoma. Muy raras, frecuencia no conocida*: Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: Epistaxis. Muy raras, frecuencia no conocida*: Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia. Poco frecuentes: Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia. Raras: Hemorragia retroperitoneal. Muy raras, frecuencia no conocida*: Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis. **Trastornos hepato biliares:** Muy raras, frecuencia no conocida*: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: hematomas. Poco frecuentes: Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura). Muy raras, frecuencia no conocida*: Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosas 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:** Raras: Ginecomastia. **Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy raras, frecuencia no conocida*: Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, migraja. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: Hematuria. Muy raras, frecuencia no conocida*: Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: Sangrado en el lugar de inyección. Muy raras, frecuencia no conocida*: Fiebre. **Exploraciones complementarias:** Poco frecuentes: 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>. **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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** **Núcleo:** Manitol (E421) Macrogol 6.000 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 blísters 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** Blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio en estuches de cartón con 7, 14, 28, 30, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película Blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio, perforados unidosis en estuches de cartón con 50 x 1 comprimidos recubiertos con película. Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película Blísters de aluminio perforados unidosis en envases de cartón conteniendo 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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 Clir SNC 54, rue La Boétie F-75008 Paris Francia **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** **Plavix 75 mg comprimidos recubiertos con película** EU/1/98/069/001 – Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/002 – Estuches de cartón de 50x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/003 – Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/004 – Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/005 – Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/006 – Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/007 – Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/011 – Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio. EU/1/98/069/013 – Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/014 – Estuches de cartón de 50x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/015 – Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/016 – Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/017 – Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/018 – Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/019 – Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. EU/1/98/069/020 – Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio. Plavix 300 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/98/069/008 – Envases de 4x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis. EU/1/98/069/009 – Envases de 30x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis. EU/1/98/069/010 – Envases de 100x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis. EU/1/98/069/012 – Envases de 10 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis. **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: 15 de julio de 2008 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Octubre 2018 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** Plavix 75 mg 28 comp (CN 654542.3). P.V.P. 16,17€, P.V.P. IVA 16,81€; Plavix 75 mg 50 comp (CN 664304.4). P.V.P. 28,87€, P.V.P. IVA 30,02€. Plavix 75 mg 84 comp (CN 714433) P.V.P. 48,50 €, P.V.P. IVA 50,44 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**