FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Viso Farmacéutica 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 2,6 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Clopidogrel Viso Farmacéutica 75 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos.

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 (AAS).
  - 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 con moderado a alto riesgo de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV) menor
Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en:

- Pacientes adultos con un riesgo moderado a alto de AIT (puntuación ABCD2[1] $\geq$ 4) o ACV isquémico menor (NIHSS[2] $\leq$ 3) dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico.

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.

[1] Edad, presión arterial, características clínicas, duración y diagnóstico de diabetes mellitus

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[2] Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud

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 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 sección 4.4). Se debe continuar el tratamiento con clopidogrel con una dosis de 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: Para los pacientes tratados médicamente, que pueden recibir terapia trombolítica/fibrinolítica, 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. En pacientes tratados médicamente mayores de 75 años de edad, el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar 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).
- 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 ≥ 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).

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 ≥4) o ACV isquémico menor (NIHSS ≤3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg, seguida 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, 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≥ 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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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) o inductores potentes de CYP2C19 u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como la 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 ≥75 años de edad debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

Debido a los datos clínicos limitados en pacientes ≥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
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
- 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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 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).

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 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
Clopidogrel Viso Farmacéutica contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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:

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19 (ver sección 4.4).

Inhibidores de CYP2C19
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.

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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Al igual que con otros inhibidores orales P2Y12, 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 ($C_{máx}$) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la $C_{máx}$ 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 Clopidogrel Viso Farmacéutica.

Fertilidad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Clopidogrel Viso Farmacéutica 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 mas AAS que el grupo de placebo mas 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 mas AAS; 3,5% en el grupo de placebo mas AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel mas AAS comparado con el grupo de placebo mas 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 mas AAS y 0,7% en el grupo de placebo mas 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).

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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica, trombocitopenica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, 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 autoinmune de insulina, que puede provocar hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

				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, pneumonitis 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis 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 eritematoso o exfoliativo, urticaria, eczema, liquen plano
Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
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 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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%) .

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 miocardio [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 principal. 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).

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), se evaluaron la seguridad y la eficacia del clopidogrel en 2 estudios aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego, CLARITY, un análisis prospectivo de subgrupo de CLARITY (CLARITY ICP) 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. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de una arteria 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, la variable principal fue la compuesta por muerte o infarto de miocardio recurrente, al día 8 o al alta hospitalaria. La población de pacientes incluía un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes ≥ 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 quince por ciento (15%) de los pacientes en el grupo de clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron la variable primaria, lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad 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.

En el análisis de subgrupo **CLARITY ICP** participaron 1.863 pacientes con IAMEST sometidos a ICP. Los pacientes que recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (n=933) tuvieron una reducción significativa de la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio IM o ictus tras la ICP en comparación con los que recibieron placebo (n=930) (3,6% con pretratamiento con clopidogrel frente a un 6,2% con placebo, OR: 0,54; IC 95%: 0,35- 0,85; p=0,008). Los pacientes que recibieron dosis de carga de 300 mg de clopidogrel tuvieron una reducción significativa de la incidencia de muerte cardiovascular, IM o ictus hasta 30 días después de la ICP en comparación con los que recibieron placebo (7,5% con pretratamiento con clopidogrel frente a un 12,0% con placebo, OR: 0,59; IC 95%: 0,43-0,81; p=0,001).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sin embargo, esta variable compuesta cuando se evaluó en la población general del estudio CLARITY no fue estadísticamente significativo como criterio de valoración secundario. No se observaron diferencias significativas en las tasas de hemorragias mayores o menores entre ambos tratamientos (2,0% con pretratamiento con clopidogrel frente al 1,9% con placebo, p>0,99). Los resultados de este análisis apoyan el uso temprano de la dosis de carga de clopidogrel en casos de IAMEST y la estrategia de pretratamiento rutinario con clopidogrel en pacientes sometidos a ICP.

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 anormalidades 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. Las covariables primarias de eficacia 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 ≥ 60 años (26% ≥ 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.

Dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a ICP

CURRENT-OASIS-7 (*Uso de dosis óptima de clopidogrel y aspirina para reducir eventos recurrentes séptima organización para evaluar estrategias en síndromes isquémicos*)
Este ensayo aleatorizado factorial incluyó a 25.086 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) destinados a una ICP temprana. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una dosis doble (600 mg el Día 1, luego 150 mg los Días 2-7, y luego 75 mg diarios) frente a la dosis estándar (300 mg el Día 1 y luego 75 mg diarios) de clopidogrel, y dosis altas (300-325 mg diarios) frente a dosis bajas (75-100 mg diarios) de AAS. Los 24.835 pacientes con SCA inscritos se sometieron a una angiografía coronaria y 17.263 recibieron ICP. Entre los 17.263 pacientes que recibieron tratamiento con ICP, en comparación con la dosis estándar, la dosis doble de clopidogrel redujo la tasa del criterio principal de valoración (3,9% frente a 4,5% IR ajustado= 0,86, IC 95% 0,74-0,99, p=0,039) y redujo significativamente la trombosis del stent (1,6 % frente a 2,3 %, IR: 0,68; IC 95 %: 0,55-0,85; p=0,001). El sangrado mayor fue más frecuente con la dosis doble que con la dosis estándar de clopidogrel (1,6 % frente a 1,1 %, IR=1,41, IC del 95 % 1,09-1,83, p=0,009). En este ensayo, la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel ha demostrado una eficacia consistente en pacientes de 75 años de edad o mayores y en pacientes menores de 75 años de edad.

ARMYDA-6 IM (*La terapia antiplaquetaria para la reducción del daño miocárdico durante la Angioplastia - Infarto de Miocardio*)
Este ensayo aleatorizado, prospectivo, internacional, multicéntrico evaluó el pretratamiento con dosis de carga de 600 mg frente a 300 mg de clopidogrel en el marco de una ICP urgente por un IAMEST. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel (n=103) o una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (n=98) antes de la ICP, y luego se les prescribió 75 mg/día desde el día después de la ICP hasta 1 año. Los pacientes que recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel tuvieron una frecuencia de infarto significativamente menor en comparación con los que recibieron una dosis de carga de 300 mg. Hubo una menor frecuencia de trombólisis en el flujo de IM de grado <3 después de la ICP con dosis de carga de 600 mg (5,8% frente a 16,3%, p=0,031), FEVI mejorada al alta (52,1 ±9,5% frente a 48,8 ±11,3%, p=0,026), y los principales eventos adversos cardiovasculares adversos a los 30 días fueron menores (5,8% frente al 15%, p=0,049). No se observaron aumentos en el sangrado o complicaciones en el sitio de entrada (criterios de valoración secundarios en el día 30).

HORIZONS-IAM (*Armonización de resultados con revascularización y stents en Infarto Agudo de Miocardio*)
Este ensayo de análisis a posteriori se realizó para evaluar si la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel proporciona una mayor y más rápida inhibición de la activación plaquetaria. El análisis examinó el impacto de la dosis de carga de 600 mg comparada con la dosis de 300 mg en resultados clínicos a 30 días en 3.311 pacientes del ensayo principal (n=1.153; grupo de dosis de carga de 300 mg; n=2.158; grupo de dosis de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

carga de 600 mg) antes del cateterismo cardíaco seguido de una dosis de 75 mg/día durante ≥6 meses después del alta. Los resultados mostraron tasas significativamente menores de mortalidad a 30 días (1,9% frente a 3,1%, p=0,03), reinfarto (1,3% frente a 2,3%, p=0,02), y trombosis del stent definitiva o probable (1,7% frente a 2,8%, p=0,04) con dosis de carga de 600 mg sin mayores tasas de sangrado. Por análisis multivariable, una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fue un factor predictivo independiente de tasas más bajas de eventos cardíacos adversos mayores a los 30 días (IR: 0,72 [IC 95%: 0,53-0,98], p=0,04). La tasa de sangrado mayor (no relacionada con el CABG) fue del 6,1% en el grupo de dosis de carga de 600 mg y 9,4% en el grupo de dosis de carga de 300 mg (p=0,0005). La tasa de sangrado menor fue del 11,3% en el grupo de dosis de carga de 600 mg y del 13,8% en el grupo de dosis de carga de 300 mg (p=0,03).

Tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel en pacientes con IAMEST tras una ICP.

CREDO (*Clopidogrel para la reducción de eventos adversos durante la observación)*
Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue realizado en Estados Unidos y Canadá para evaluar el beneficio del tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel tras una ICP. Había 2.116 pacientes aleatorizados para recibir una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (n=1.053) o placebo (n=1.063) entre 3 y 24 horas antes de la ICP. Todos los pacientes recibieron 325 mg de aspirina. A partir de entonces, todos los pacientes recibieron clopidogrel 75 mg/día hasta el Día 28 en ambos grupos. Desde el Día 29 hasta los 12 meses, los pacientes del grupo de clopidogrel recibieron 75 mg/día de clopidogrel y los del grupo de control recibieron placebo. Ambos grupos recibieron AAS durante todo el estudio (81 a 325 mg/día). Al año, se observó una reducción significativa del riesgo combinado de muerte, IM o ictus con clopidogrel (26,9% de reducción relativa, IC 95%: 3,9%-44,4%; p=0,02; reducción absoluta del 3%) en comparación con el placebo. Se observó que no hubo un aumento significativo de la tasa de sangrado mayor (8,8% con clopidogrel frente a 6,7% con placebo, p=0,07) o de sangrado menor (5,3% con clopidogrel frente al 5,6% con placebo, p=0,84) al año. El principal hallazgo de este estudio es que la continuación de clopidogrel y AAS durante al menos 1 año conduce a una reducción estadística y clínicamente significativa de los eventos trombóticos mayores.

EXCELLENT (*Eficacia de Xience/Promus versus Cypher para reducir la pérdida tardía después de la colocación de stent*)
Este ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado fue realizado en Corea para evaluar si el tratamiento antiplaquetario dual (TAPD) de 6 meses no era inferior al TAPD de 12 meses después de la implantación de stents liberadores de fármacos. En el estudio participaron 1.443 pacientes sometidos a implantación que fueron aleatorizados para recibir 6 meses de TAPD (AAS 100-200 mg/día más clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses y después AAS solo hasta 12 meses) o TAPD de 12 meses (AAS 100-200 mg/día más clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de fracaso del vaso diana (compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio IM o revascularización del vaso diana), que fue la variable primaria entre los grupos de TAPD de 6 y 12 meses (IR: 1,14; IC 95%: 0,70-1,86; p=0,60). Además, el estudio no mostró diferencias significativas en el criterio de valoración de seguridad (combinación de muerte, infarto de miocardio IM, ictus, trombosis del stent o sangrado mayor TIMI) entre los grupos de TAPD de 6 y 12 meses (IR: 1,15; IC 95%: 0,64-2,06; p=0,64). El principal hallazgo de este estudio fue que el TAPD de 6 meses no fue inferior al TADP de 12 meses en cuanto al riesgo de fallo del vaso diana.

Desescalado de agentes inhibidores de $P2Y_{12}$ en Síndrome Coronario Agudo
El cambio de un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de $P2Y_{12}$ más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotales se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis *post-hoc* demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de $P2Y_{12}$ más potentes, que se producen predominantemente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

TOPIC (*Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome Coronario agudo*)
Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo intervención coronaria percutánea (ICP). A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador $P2Y_{12}$ más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con elevación del segmento ST (IAMEST) o no elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (TAPD desescalado (n = 322); TAPD sin cambios (n = 323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥2 , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y en 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios (p<0,01). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos (p= 0,36), mientras que la hemorragia BARC ≥2 ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios (p<0,01). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9,3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23,5%) en el grupo de TAPD sin cambios (p<0,01).

TROPICAL-SCA *(Prueba de capacidad de respuesta a la Inhibición Plaquetaria del Tratamiento Antiplaquetario Crónico para Síndrome Coronario Agudo).*

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) (n = 1309), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) (n = 1309), en combinación con AAS (<100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11,5 meses.

Los pacientes desescalados se sometieron a pruebas de hiperreactividad plaquetaria (PRP). Si la PRP≥46 unidades, los pacientes se volvieron a escalar a prasugrel 5 o 10 mg/d durante 11,5 meses; si la PRP <46 unidades, los pacientes continuaron con clopidogrel 75 mg/día durante 11,5 meses. Por lo tanto, el brazo de desescalado guiado tenía pacientes con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Todos los pacientes continuaron con aspirina y fueron seguidos durante un año.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiada y 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2,5% en el grupo de desescalado frente al 3,2% en el grupo de control, p no inferioridad = 0,0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC ≥2 ((5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control (p = 0,23)). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control (p = 0,14).

Terapia antiplaquetaria dual (TAPD) en ACV isquémico agudo menor o AIT de riesgo moderado a alto

La TAPD con la combinación de clopidogrel y AAS como tratamiento para prevenir un accidente cerebrovascular después de un ACV isquémico agudo menor o un AIT de riesgo moderado a alto se evaluó

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) – CHANCE y POINT – con datos de resultados de eficacia y seguridad clínica.

CHANCE *(Clopidogrel en pacientes de alto riesgo con eventos cerebrovasculares agudos no discapacitantes)*
Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo incluyó a 5.170 pacientes chinos con AIT agudo (puntuación ABCD2 ≥4) o accidente cerebrovascular agudo menor (NIHSS ≤3). Los pacientes en ambos grupos recibieron AAS con etiqueta abierta el día 1 (con una dosis que variaba de 75 a 300 mg, a criterio del médico). Los pacientes asignados al azar al grupo de clopidogrel–AAS recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel el día 1, seguida de una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel durante los días 2 a 90, y AAS a una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 21. Los pacientes asignados al azar al grupo de AAS recibieron una versión placebo de clopidogrel durante los días 1 a 90 y AAS en una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 90.

El resultado primario de eficacia era cualquier evento nuevo de accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico) en los primeros 90 días después de un ACV isquémico menor agudo o un AIT de alto riesgo. Esto ocurrió en 212 pacientes (8,2%) en el grupo de clopidogrel-AAS en comparación con 303 pacientes (11,7%) en el grupo de AAS (índice de riesgo [IR], 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,57 a 0,81; P<0,001). El ACV isquémico se produjo en 204 pacientes (7,9%) en el grupo de clopidogrel–AAS en comparación con 295 (11,4%) en el grupo de AAS (IR, 0,67; IC del 95%, 0,56 a 0,81; P<0,001).
El accidente cerebrovascular hemorrágico se produjo en 8 pacientes en cada uno de los dos grupos de estudio (0,3% de cada grupo). Se produjo una hemorragia moderada o grave en siete pacientes (0,3%) en el grupo de clopidogrel–AAS y en ocho (0,3%) en el grupo de AAS (P = 0,73). La tasa de cualquier evento hemorrágico fue del 2,3% en el grupo de clopidogrel–AAS en comparación con el 1,6% en el grupo de AAS (IR, 1,41; IC del 95%, 0,95 a 2,10; P = 0,09).

POINT *(inhibición orientada a plaquetas en nuevos AIT y accidente cerebrovascular isquémico menor)*
Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo incluyó a 4.881 pacientes internacionales con AIT agudo (puntuación ABCD2 ≥4) o accidente cerebrovascular menor (NIHSS ≤3). Todos los pacientes en ambos grupos recibieron AAS con etiqueta abierta durante el día 1 al 90 (50-325 mg, dependiendo del criterio del médico tratante). Los pacientes asignados al azar al grupo de clopidogrel recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en el día 1, seguida de 75 mg de clopidogrel por día durante los días 2 a 90. Los pacientes asignados al azar al grupo de placebo recibieron placebo de clopidogrel durante los días 1 a 90.

El resultado primario de eficacia fue una combinación de eventos isquémicos mayores (ACV isquémico, infarto de miocardio IM o muerte por un evento vascular isquémico) en el día 90. Esto ocurrió en 121 pacientes (5,0%) que recibieron clopidogrel más AAS en comparación con 160 pacientes (6,5%) que recibieron AAS solo (IR, 0,75; IC del 95%, 0,59 a 0,95; P = 0,02). El resultado secundario de ACV isquémico ocurrió en 112 pacientes (4,6%) que recibieron clopidogrel más AAS en comparación con 155 pacientes (6,3%) que recibieron AAS solo (IR, 0,72; IC del 95%, 0,56 a 0,92; P = 0,01). El resultado primario de seguridad de hemorragia mayor ocurrió en 23 de 2.432 pacientes (0,9%) que recibieron clopidogrel más AAS y en 10 de 2.449 pacientes (0,4%) que recibieron AAS solo (IR, 2,32; IC del 95%, 1,10 a 4,87; P = 0,02). Se produjo una hemorragia menor en 40 pacientes (1,6%) que recibieron clopidogrel más AAS y en 13 (0,5%) que recibieron solo AAS (IR, 3,12; IC del 95%, 1,67 a 5,83; P = 0,001).

Análisis a lo largo del tiempo de CHANCE y POINT
Continuar con la TAPD más allá de los 21 días no supuso ningún beneficio de eficacia. Se realizó una distribución a lo largo del tiempo de los eventos isquémicos mayores y las hemorragias mayores por asignación de tratamiento para analizar el impacto a corto plazo a lo largo del tiempo de la TAPD.

Tabla 1- Distribución a lo largo del tiempo de eventos isquémicos mayores y hemorragias mayores por asignación de tratamiento en CHANCE y POINT

		Nº de eventos			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resultados en CHANCE y POINT	Tratamiento asignado	Total	1ª semana	2ª semana	3ª semana
Eventos isquémicos mayores	AAS (n=5.035)	458	330	36	21
	CLP+AAS (n=5.016)	328	217	30	14
	Diferencia	130	113	6	7
Hemorragias mayores	AAS (n=5.035)	18	4	2	1
	CLP+AAS (n=5.016)	30	10	4	2
	Diferencia	-12	-6	-2	-1

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 ≥ 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 x 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 ≥ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 µM 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 cardiaca 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 vitr*o, 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 estearasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples cirtocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. El metabolito activo está formado principalmente por CYP2C19 con contribuciones de varias otras enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 µ 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 fueros 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:
Celulosa microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Crospovidona (E1202)
Ácido cítrico monohidrato (E330)
Macrogol 6000 (E1521)
Ácido esteárico (E570)
Talco (E553b)

Recubrimiento:
Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Óxido de hierro rojo (E172)
Triacetina (E1518)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de PVC/PE/PVDC/Aluminio en un estuche de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.704

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2010
Fecha de la renovación : Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) /(http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios