

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Vivanta 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,7 mg de lactosa (como monohidrato) y 3 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa claro a rosa, de forma ovalada, de aproximadamente 15 mm de largo y 8 mm de ancho, grabados en una cara con “II” y lisos en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico está indicado para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

- 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 (ICP).
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMSEST) en pacientes sometidos a ICP (incluyendo pacientes sometidos a la colocación de un stent) o que son candidatos a terapia trombolítica/fibrinolítica.

Para mayor información ver sección 5.1.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos y pacientes de edad avanzada*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico debe administrarse como dosis única de 75mg/100mg.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico combinación de dosis fija se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado, y sustituye los productos individuales de clopidogrel y AAS.

- *En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST* (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos de ensayos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.
- *En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:*
  - Para los pacientes en tratamiento médico, el tratamiento con clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.
  - Cuando se pretende realizar una ICP, el tratamiento con clopidogrel/ácido acetilsalicílico debe iniciarse lo antes posible tras el inicio de la aparición de los síntomas y continuarlo hasta 12 meses (ver sección 5.1).

Si se olvida una dosis:

- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
- Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben doblar la dosis.

#### *Población pediátrica*

No ha sido establecida la seguridad y eficacia clopidogrel/ácido acetilsalicílico (AAS) en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de clopidogrel/ácido acetilsalicílico en esta población.

#### *Insuficiencia renal*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.4). Por tanto, clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (ver sección 4.4). Por tanto, clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.

#### Forma de administración

Vía oral.

Puede administrarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, clopidogrel/ácido acetilsalicílico está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo, y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales. Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubefacción, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### *Hemorragias y alteraciones hematológicas.*

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 tratarse de un medicamento que contiene dos principios activos antiagregantes, clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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 otros AINEs incluidos los inhibidores de la COX-2, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inductores potentes de CYP2C19, trombolíticos, u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). Debido al aumento del riesgo de hemorragia, no se recomienda el tratamiento antiplaquetario triple (clopidogrel + AAS + dipiridamol) para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver sección 4.5 y sección 4.8). Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración clopidogrel/ácido acetilsalicílico junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de la hemorragia (ver sección 4.5).

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/ácido acetilsalicílico. Cuando se considere de elección una intervención quirúrgica, se debe revisar la necesidad de tratamiento antiagregante con dos agentes y considerar el uso de un único agente antiagregante. Si los pacientes deben interrumpir temporalmente el tratamiento antiagregante, la administración de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe suspender 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas al sangrado (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir también a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel/ácido acetilsalicílico, 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 (TPPa) 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.

#### *Ataque isquémico transitorio reciente o ictus*

En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o ictus con alto riesgo de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha mostrado un incremento de hemorragias mayores. Por lo tanto, dicha asociación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

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

Farmacogenética: clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria en pacientes considerados metabolizadores lentos del CYP2C19. Se dispone de análisis 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 dé lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

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

#### *Sustratos del CYP2C8*

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

#### *Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:*

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

#### *Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:*

- En pacientes con antecedentes de asma o episodios alérgicos ya que tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- En pacientes con gota debido a que dosis bajas de AAS incrementan las concentraciones de uratos.
- En niños menores de 18 años, existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.
- Este medicamento se debe administrar bajo estricta supervisión médica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) debido al riesgo de hemólisis (ver sección 4.8).
- El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma con AAS. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de daño gastrointestinal y hemorragia mientras se toma clopidogrel más AAS con alcohol, especialmente si el consumo de alcohol es crónico o elevado (ver sección 4.5).

#### *Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*

Se han notificado reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs como AAS. Algunos de estos eventos han resultado mortales o potencialmente mortales. Los síntomas de DRESS normalmente, aunque no exclusivamente, se presentan con fiebre, erupción

cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis. A veces, los síntomas de DRESS pueden parecerse a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Debido a que este trastorno es variable en su presentación, pueden estar involucrados otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, se debe suspender el tratamiento con AAS y se debe evaluar al paciente de inmediato (ver sección 4.8).

#### *Gastrointestinal (GI)*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas menores del tracto GI superior, ya que estos pueden ser debidos a úlcera gástrica que puede dar lugar a hemorragia gástrica. Pueden aparecer efectos indeseables GI incluyendo dolor de estómago, ardor de estómago, náuseas, vómitos, y hemorragia GI. Los síntomas GI menores tales como dispepsia son comunes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los médicos deben estar alerta ante signos de ulceración GI y hemorragia, incluso en ausencia de los síntomas GI anteriores. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de los efectos indeseables GI y qué pasos seguir si estos ocurrieran (ver sección 4.8).

En pacientes que reciben tratamientos concomitantes con nicorandil y AINEs incluyendo AAS y ASL, hay un incremento del riesgo de complicaciones graves tales como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia (ver sección 4.5).

#### *Excipientes*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Vivanta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

#### *Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico 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).

#### *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/ácido

acetilsalicílico 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 de forma concomitante agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8). La seguridad de la administración concomitante clopidogrel/ácido acetilsalicílico con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (ver sección 4.4).

#### *AINEs*

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. Por consiguiente, la administración concomitante de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, no está recomendada (ver sección 4.4).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran de forma concomitante. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente relevante por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

#### *Metamizol*

El metamizol puede reducir el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria cuando se toman de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación se debe usar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de AAS para cardioprotección.

#### *ISRS*

Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel se debe realizar con precaución.

#### *Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel*

##### *Inductores de CYP2C19*

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

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

##### *Inhibidores de CYP2C19*

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

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

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

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

En ensayos clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares graves. 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.

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

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

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

Medicamentos sustratos del CYP2C8: clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios *in vitro* han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucuronido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Rosuvastatina: se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en pacientes en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$ , tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

#### *Otros tratamientos concomitantes con AAS*

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos y AAS:

#### Uricosúricos (benzobromarona, probenecid, sulfipirazona)

Se requiere precaución porque el AAS puede inhibir el efecto de agentes uricosúricos debido a la eliminación competitiva con el ácido úrico.

#### Metotrexato

Debido a la presencia de AAS, metotrexato usado a dosis mayores de 20 mg /semana se debe utilizar con precaución junto con clopidogrel/ácido acetilsalicílico ya que inhibe el aclaramiento renal del metotrexato lo que puede dar lugar a toxicidad medular.

#### Tenofovir

La administración concomitante de tenofovir disopropil fumarato y AINEs puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

#### Ácido valproico

La administración concomitante de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a una disminución de la unión del ácido valproico a proteínas y a la inhibición del metabolismo del ácido valproico dando lugar a un incremento de los niveles séricos de ácido valproico total y libre.

#### Vacuna de la varicela

Se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de seis semanas después de recibir la vacuna contra la varicela. Se han observado casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante las infecciones por varicela (ver sección 4.4).

#### Acetazolamida

Se recomienda precaución cuando se administran de forma conjunta salicilatos y acetazolamida debido a un incremento del riesgo de acidosis metabólica.

#### Nicorandil

En pacientes que reciben tratamientos concomitantes con nicorandil y AINEs incluyendo AAS y ASL, hay un incremento del riesgo de complicaciones graves tales como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia (ver sección 4.4).

#### Otras interacciones con AAS

También se han notificado interacciones de los siguientes medicamentos con altas dosis (anti-inflamatorias) de AAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), fenitoína, betabloqueantes, diuréticos y agentes hipoglucemiantes orales.

#### Alcohol

El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma con AAS. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de daño gastrointestinal y hemorragia mientras se toma clopidogrel más AAS con alcohol, especialmente si el consumo de alcohol es crónico o elevado (ver sección 4.5).

#### *Otras interacciones con AAS y clopidogrel*

Más de 30.000 pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel más AAS con dosis de mantenimiento menores o igual a 325 mg y que 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.

Aparte de la información descrita anteriormente sobre interacciones medicamentosas específicas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel/ácido acetilsalicílico y otros medicamentos administrados de forma habitual a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

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

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

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante el embarazo. No se debe usar clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clopidogrel/AAS.

Debido a la presencia de AAS, clopidogrel/ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

##### Clopidogrel:

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 embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

##### AAS:

Dosis bajas (hasta 100 mg/día): Ensayos clínicos indican que dosis de hasta 100 mg/día para uso únicamente obstétrico que requieren monitorización especializada, parecen seguras.

##### Dosis de 100-500 mg/día:

No existe suficiente experiencia clínica sobre el uso de dosis entre 100 mg/día y 500 mg/día. Sin embargo, las recomendaciones descritas a continuación para la dosis de 500 mg/día también pueden aplicarse a este rango de dosis.

##### Dosis de 500 mg/día y mayores:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar adversamente al embarazo y/o desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto y malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo), no se debe administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea claramente necesario. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada o usa ácido acetilsalicílico hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo) la dosis debe ser la más baja posible y la duración del tratamiento tan corto como sea posible.

Desde el principio del sexto mes de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían exponer:

- Al feto a:
  - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
  - disfunción renal, la cual podría progresar a fallo renal con oligohidramnios;

- A la madre y al neonato, al final del embarazo a:
  - posible aumento del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que podría ocurrir incluso a dosis muy bajas;
  - inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un parto prolongado o con retraso.

### 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. Se sabe que AAS se excreta en la leche materna en cantidades limitadas. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

### Fertilidad

No hay datos de fertilidad con clopidogrel/ácido acetilsalicílico. En estudios realizados en animales clopidogrel no ha mostrado alteraciones en la fertilidad. Se desconoce si la dosis de AAS en clopidogrel/ácido acetilsalicílico puede alterar la fertilidad.

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

La influencia de clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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 42.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 30.000 pacientes fueron tratados clopidogrel y AAS, y más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en cuatro importantes estudios, el estudio CAPRIE (un estudio que compara clopidogrel solo con AAS), y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan clopidogrel más AAS con AAS solo) se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue similar a AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo o raza. 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 ensayos 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 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 con AAS sólo. 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 fibrinolítico o tratamiento 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 TARDIS, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente que recibieron terapia antiplaquetaria intensiva con tres medicamentos (AAS + clopidogrel + dipiridamol) tuvieron más sangrado y el sangrado fue de mayor gravedad en comparación con clopidogrel solo o AAS combinado y dipiridamol (OR común ajustado 2,54, 95% IC 2,05-3.16, p<0,0001).

*Tabla de reacciones adversas*

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas con clopidogrel solo, con AAS solo\* o con clopidogrel en combinación con AAS, 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). Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (ver sección 4.4), insuficiencia de la médula ósea*, anemia aplásica, pancitopenia, bicitopenia*, agranulocitosis, trombocitopenia severa, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia, anemia hemolítica en
				pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (G6PD) (ver sección 4.4)
Trastornos cardiacos				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetilsalicílico* o clopidogrel**

Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reacción 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) **, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias alimentarias*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia*, gota* (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte, especialmente en pacientes de edad avanzada), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	Pérdida auditiva* o tinitus*
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis (incluyendo púrpura de Henoch-Schönlein) *, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico*, 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. Trastornos gastrointestinales superiores: (esofagitis, úlcera esofágica, perforación, gastritis erosiva, duodenitis erosiva; úlcera gastro-duodenal /perforaciones*; trastornos gastrointestinales inferiores: (úlceras del intestino delgado [yeyuno e íleon] y del intestino grueso [colon y recto], colitis y perforación intestinal) *; síntomas del tracto gastrointestinal superior* como gastralgia (ver sección 4.4), estas reacciones GI relacionadas con AAS pueden o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos GI graves*. Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica, estomatitis, pancreatitis aguda en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a ácido acetilsalicílico*
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, daño hepático principalmente hepatocelular*, hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas*, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, hepatitis crónica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano, erupción fija*

Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Fallo renal*, insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal existente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico o tratamiento concomitante con diuréticos) *, glomerulonefritis, aumento de la creatinina en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hemorragia en el lugar de inyección			Fiebre, edema*
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de hemorragia, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

\* Información reportada en la información publicada para AAS con frecuencia “no conocida”.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9 Sobredosis**

##### Clopidogrel

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de hemorragia 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 hemorragia, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

##### AAS

Los siguientes síntomas se asocian a intoxicación moderada: mareos, cefalea, tinnitus, confusión y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor de estómago).

Con intoxicación severa, aparecen trastornos graves del equilibrio ácido-base. Hiperventilación inicial conduce a alcalosis respiratoria. Consecuentemente aparece acidosis respiratoria como resultado de un efecto supresor del centro respiratorio. Una acidosis metabólica también se produce debido a la presencia de salicilatos. Dado que en niños, lactantes y bebés se ha visto frecuentemente sólo en una etapa tardía de intoxicación, ellos normalmente ya han alcanzado el estado de acidosis.

Los siguientes síntomas también puede aparecer: hipertermia y sudoración que conducen a deshidratación, inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. Depresión del sistema nervioso que puede llegar a coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es 25-30g. Una concentración de salicilatos en plasma alrededor de 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugiere intoxicación.

Sobredosis con las combinaciones a dosis fijas de AAS/clopidogrel se pueden asociar a un incremento de hemorragia y consecuentemente complicaciones hemorrágicas debido a la actividad farmacológica de clopidogrel y AAS.

Puede aparecer edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis aguda y crónica de ácido acetilsalicílico (ver sección 4.8).

Si se ingiere una dosis tóxica es necesario acudir al hospital. Con intoxicación moderada se puede intentar inducir al vómito, si esto falla, está indicado el lavado gástrico, después se administra carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Está indicado la alcalinización de la orina (250 mmol bicarbonato sódico durante 3 horas) mientras se monitoriza el pH de la orina. Hemodiálisis es el tratamiento preferente en caso de una intoxicación grave. Tratar otros signos de intoxicación sintomáticamente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiarrítmicos, inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC: B01AC30.

#### 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 adenosinodifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

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

#### Efectos farmacodinámicos

La administración de dosis repetidas de clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el

tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la prostaglandina ciclooxygenasa y además inhibe la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto permanece durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas cuando se administran concomitantemente. En un estudio en el que se administró una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o los 30 minutos posteriores a una aspirina de liberación inmediata (81 mg), se observó una disminución del efecto de la aspirina sobre la formación de tromboxano o sobre la agregación plaquetaria. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno.

### Eficacia y seguridad clínica

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel más AAS en 3 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 61.900 pacientes: en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel más aspirina frente a AAS, ambos tratamientos se administraban en combinación con otros tratamientos estándar.

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I o T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) más AAS (75-325 mg una vez al día) o AAS sólo (N=6.303), (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel más AAS y AAS sólo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas. El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo de clopidogrel más AAS y de 719 (11,4%) en el grupo de AAS, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20% (IC 95% de 10%-28%; p = 0,00009) para el grupo de clopidogrel más AAS [RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)]. Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: 26,9; 26,7); 6% (IC: 33,5; 34,3) y 14% (IC: 31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel más AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

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

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

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (p. ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

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

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

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

**CLARITY ICP** en el análisis del subgrupo participaron 1.863 pacientes con IAMSEST 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;  $p=0,001$ ). 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 IAMSEST y la estrategia de pretratamiento rutinario con clopidogrel en pacientes sometidos a ICP. El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22.961) más AAS (162 mg/día), o AAS solo (162 mg/día) (n= 22.891) durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de reinfarcto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes  $\geq$  60 años (26%  $\geq$  70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos. Clopidogrel más AAS 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, ictus o muerte en un 9% ( $p=0,002$ ) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

### Tratamiento a largo plazo (12 meses) con Clopidogrel más AAS en pacientes con IAMSEST 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.

### Desescalación de agentes inhibidores de P2Y12 en SCA

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y12 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 P2Y12 más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes 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 P2Y12 más potentes, que se producen predominantemente 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 ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador P2Y12 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 IAMEST o 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)  $\geq 2$ , 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  $\geq 2$  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 = 1.306), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) (n = 1.304), 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  $\geq 46$  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 grupo 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  $\geq 2$  a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado 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  $\geq 2$  ((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 ( $p = 0,14$ ).

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con clopidogrel/ácido acetilsalicílico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la aterosclerosis coronaria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Clopidogrel:

### *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 inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

### *Distribución*

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

### *Biotransformación*

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. El metabolito activo se forma sobre todo por el CYP2C19 con contribución de varios enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La Cmax 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 Cmax aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

### *Eliminación*

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

### *Farmacogenética*

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

El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan la mayoría de la función reducida de los alelos en caucásicos (85%) y en asiáticos (99%) metabolizadores lentos. 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, tal y como se ha definido previamente. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de Negros y el 14% de chinos. Se dispone de análisis para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Un estudio cruzado, en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19 (ultrarápido, rápido, intermedio y lento), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno durante un total de 5 días (estado estable). No se observó ninguna diferencia sustancial en la exposición al metabolito activo y la media de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo fue reducida en un 63-71 % comparado con los metabolizadores rápidos. Después del régimen de dosificación de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias se redujeron en los metabolizadores lentos con un IAP

medio (5  $\mu$  M ADP) del 24 % (24 horas) y el 37 % (Día 5) en comparación con los metabolizadores rápidos con un IAP del 39 % (24 horas) y el 58 % (Día 5) y los metabolizadores intermedios con el 37 % (24 horas) y el 60 % (Día 5). Cuando los metabolizadores lentos recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue el 32 % (24 horas) y el 61 % (Día 5), los cuales fueron superiores a los de los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No ha sido establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes en los resultados de los ensayos clínicos.

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

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, 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 3 de los estudios 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 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 varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

## Ácido acetilsalicílico (AAS):

### *Absorción*

Tras la absorción, el AAS en clopidogrel/ácido acetilsalicílico es hidrolizado a ácido salicílico con picos de niveles plasmáticos a la hora de la dosificación, tales niveles plasmáticos de AAS son esencialmente indetectables después de 1,5-3 horas de la dosificación.

### *Distribución*

El AAS se une débilmente a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es bajo (10 l). Su metabolito, ácido salicílico se une fuertemente a proteínas plasmáticas pero su unión es dependiente de la concentración (no linear). A concentraciones bajas (<100 microgramos/ml), aproximadamente el 90% de ácido salicílico se une a albúmina. El ácido salicílico se distribuye ampliamente por todos los tejidos y fluidos del organismo, incluido sistema nervioso central, leche materna y tejido fetal.

### *Biotransformación y Eliminación*

El AAS en clopidogrel/ácido acetilsalicílico se hidroliza rápidamente en plasma a ácido salicílico, con una vida media de 0,3 –0,4 horas para dosis de AAS de 75 a 100 mg. El ácido salicílico se conjuga principalmente en el hígado a la forma ácido salicílico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acil y un número de metabolitos menores. El ácido salicílico en clopidogrel/ácido acetilsalicílico tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas. El metabolismo del salicilato es saturable y el aclaramiento total disminuye a concentraciones séricas elevadas debido a la limitada disponibilidad del hígado a formas ácido salicílico y glucurónido fenólico. Después de dosis tóxicas (10-20 mg), la vida media plasmática puede incrementarse a 20 horas. A dosis altas de AAS, la eliminación del ácido salicílico sigue una cinética de orden cero (es decir, el ritmo de eliminación es constante en relación con la concentración plasmática), con una vida media aparente de 6 horas o mayor. La excreción renal de la sustancia activa inalterada depende del pH urinario. Si el pH urinario es superior a 6,5, el aclaramiento renal del salicilato libre aumenta de < 5 % a > 80%. Después de dosis terapéuticas, aproximadamente el 10% se encuentra excretado en orina como ácido salicílico, 75% como ácido salicílico, 10% fenólico y 5% acil-glucurónidos de ácido salicílico.

Basado en la farmacocinética y las características metabólicas de ambos compuestos, las interacciones PK clínicamente significativas son improbables.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### **Clopidogrel**

Durante los estudios preclínicos 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 metabólicas hepáticas. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicas hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

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

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

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

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas macho y hembras y que no posee efecto teratogénico 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).

#### Ácido acetilsalicílico

Estudios a dosis únicas han mostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado que niveles superiores a 200 mg/kg/día son bien tolerados en ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a la alta sensibilidad de los canes a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han encontrado eventos genotóxicos o clastogénicos con AAS. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos formales con AAS, ha demostrado que no es un promotor de tumores.

Datos de toxicidad en reproducción muestran que el AAS es teratogénico en varios animales de laboratorio.

La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado un incremento de pérdida pre- y post- implantacional y mortalidad embrio-fetal. Además, se ha notificado un incremento de la incidencia de varias malformaciones incluyendo cardiovasculares en animales que tomaron un inhibidor de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### *Núcleo:*

Manitol  
Celulosa microcristalina  
Macrogol  
Sílice coloidal anhidra  
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida  
Almidón de maíz  
Aceite de ricino hidrogenado  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Ácido esteárico

#### *Cubierta del comprimido:*

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

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Período de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

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

Cajas con blíster OPA/Alu/desecante PE-Alu/PE que contienen 28 comprimidos recubiertos con película.

## **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**

Vivanta Generics s.r.o  
Trtinova 260/1, Cakovice,  
19600, Prague 9  
República Checa

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.877

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

Diciembre 2025

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

Septiembre 2025

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/>