

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel / ácido acetilsalicílico Billevgen 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 108 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película con forma capsular de color amarillo. Lisos por ambos lados del comprimido. Los comprimidos tienen un largo de 14,0 mm y un ancho de 6,8 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel / ácido acetilsalicílico Billevgen está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel / ácido acetilsalicílico Billevgen 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 de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Para mayor información ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel / ácido acetilsalicílico Billevgen se debe administrar como dosis única de 75 mg/75mg.

Clopidogrel / ácido acetilsalicílico Billevgen se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado.

- *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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.
- *En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST*: El tratamiento 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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.

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 de clopidogrel y el ácido acetilsalicílico en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en esta población.

Insuficiencia renal

La combinación de clopidogrel y 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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

La combinación de clopidogrel y 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 la combinación de clopidogrel y 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, la combinación de clopidogrel y 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 rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave.
- 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, la combinación de clopidogrel y 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 administran otros AINEs incluidos los inhibidores de la Cox-2, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o trombolíticos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). 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 procedimientos cardíacos invasivos o cirugía. No se recomienda la administración de la combinación de clopidogrel y 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 la combinación de clopidogrel y 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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico se debe suspender 7 días antes de la intervención.

La combinación de clopidogrel y 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 la combinación de clopidogrel y 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 o 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 confirmados de prolongación aislada del Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

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 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).

Reacciones alérgicas cruzadas:

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas (ver sección 4.8). Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica a una tienopiridina deben ser vigilados cuidadosamente para detectar signos de hipersensibilidad al clopidogrel durante el tratamiento.

Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:

- En pacientes con historia 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 un enfermedad muy rara que puede ser fatal.

Gastrointestinal (GI)

La combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes con historia 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 de tracto superior 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 efectos indeseables GI y qué pasos seguir si estos ocurrieran (ver sección 4.8).

Excipientes

Clopidogrel/ ácido acetilsalicílico Billeven contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de la combinación del clopidogrel y ácido acetilsalicílico con 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: la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administran 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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico y la 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). La seguridad de la administración concomitante de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y debe 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 podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran concomitantemente. 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 significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

ISRS: como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Inhibidores 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 inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

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 (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

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.

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 20mg /semana se debe utilizar con precaución junto a la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico ya que inhibe el aclaramiento renal del metotrexato lo que puede dar lugar a toxicidad medular.

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), acetazolamida, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), beta bloqueantes, diuréticos y agentes hipoglucemiantes orales.

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 la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico y otros medicamentos administrados de forma habitual a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico durante el embarazo.

No se debe usar la combinación de clopidogrel y 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, la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico está contraindicada 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 100mg/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 dosis de 500 mg/día y superiores 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 oligohidroaminiosis;
- 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 y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (para consultar más detalles, ver sección 5.3).

Se sabe que AAS y sus metabolitos se excretan en la leche materna en cantidades limitadas.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. En estudios realizados en animales clopidogrel no ha mostrado alteraciones en la fertilidad. No se sabe si el AAS puede alterar la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la combinación de clopidogrel y 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, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia post-comercialización, 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 AAS solo.

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.

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.

Sistema de clasificación de órganos	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 (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)**, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias a alimentos*
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), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	Pérdida auditiva* o tinitus*
Trastornos	Hematoma			Hemorragia grave,

vasculares				hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, 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 gastroduodenal/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 acetilsalicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos GI graves*. Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica, estomatitis)
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, daño hepático principalmente hepatocelular*, hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas*, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo- esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal existente, descompensación cardíaca, síndrome nefrítico o tratamiento

				concomitante con diuréticos)*, 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 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

No existe información en relación a sobredosis por la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel: La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

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

AAS: Los siguientes síntomas se asocian a intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, tinitus, confusión y síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos y dolor de estomago)

Con intoxicación severa, aparecen trastornos graves del equilibrio acido-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 los niños, lactantes y bebés frecuentemente sólo se ven 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 mayor de 300 mg/l (1.67 mmol/l) sugiere intoxicación.

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 (si se lleva a cabo dentro de la primera hora tras la ingestión), 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 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 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 por tanto inhibe la generación de tromboxano A₂, 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 clínica y seguridad

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 se presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del episodio más reciente de dolor en el 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 ó 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), infarto de miocardio 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 aumentó 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, infarto de miocardio, 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 infarto de miocardio [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 (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 posthoc 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, infarto de miocardio, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, infarto de miocardio, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Por tanto, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales del estudio.

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 y COMMIT.

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un infarto de miocardio con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución a los que se les iba a administrar 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 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, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes ≥ 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 sexo, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que se presentaron en el plazo de 24 horas tras el comienzo de los síntomas de un posible infarto de miocardio apoyado 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 (162mg/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 re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 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 re-infarto, 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, sexo, con y sin fibrinolítico, y se observó tan pronto como a las 24 horas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con la combinación de clopidogrel y 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.

Metabolismo o Biotransformación

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes) y otra 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. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La C_{max} aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} 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 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 meta-análisis 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 μ M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9 % y el 21,4 %, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, 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 del 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 fueron 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, están disponibles datos limitados sobre poblaciones asiáticas para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

Ácido acetilsalicílico (AAS):

Absorción

Tras la absorción, el AAS en la combinación de clopidogrel y 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% del 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 la combinación de clopidogrel y 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 salicilúrico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acil y un número de metabolitos menores. El Ácido salicílico en la combinación de clopidogrel y 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 capacidad del hígado para formar ácido salicilúrico 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 salicilúrico, 10% como glucurónido fenólico o y 5% como acil-glucurónido 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 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 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 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).

Ácido salicílico: estudios a dosis únicas han mostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado que niveles hasta 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 la síntesis 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 la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Crospovidona (tipo A)
Ácido esteárico
Croscarmelosa sódica
Aceite vegetal hidrogenado (tipo I)
Lauril sulfato sódico

Recubrimiento:

Hipromelosa 15 cP (E464)
Polidextrosa (E1200)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio amarillo quinolina (E104)
Talco (E553b)
Maltodextrina
Triglicéridos de cadena media
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses

Tras la primera apertura: 30 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la luz y la humedad

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Al+deseccante/Al. Envases de 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos con película. Frascos de HDPE blancos con cierre de polipropileno (PP) verde a prueba de niños. Envases de 30 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE multicapa blancos con cierre de polipropileno (PP) verde a prueba de niños. Envases de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

BILLEV PHARMA ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Denmark

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2014