

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Vivanta 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 2,4 mg de lactosa 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.

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, de forma redonda y con la inscripción "MC 5" grabada en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (incluyendo pacientes sometidos a la colocación de un stent) o que son candidatos a terapia trombolítica/fibrinolítica.

En pacientes con moderado a alto riesgo de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV isquémico) menor

Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en:

- Pacientes adultos con un riesgo moderado a alto de AIT (puntuación ABCD²¹ ≥ 4) o ACV isquémico menor (NIHSS² ≤ 3) dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico.

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

²Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Para mayor información, ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años cuando esté prevista una intervención coronaria percutánea (ver sección 4.4). Se debe continuar el tratamiento con clopidogrel con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:
 - Para los pacientes tratados médicamente, que pueden recibir terapia trombolítica/fibrinolítica, clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes tratados médicamente mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1).
 - Cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ICP):
 - Clopidogrel se debe iniciar con una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a una ICP primaria y en los pacientes que se someten a una ICP pasadas 24 horas después de recibir un tratamiento fibrinolítico. En pacientes ≥ 75 años de edad, la dosis de carga de 600 mg debe administrarse con precaución (ver sección 4.4).
 - Se debe administrar una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en pacientes que se someten a una ICP dentro de las 24 horas después de recibir un tratamiento fibrinolítico.

El tratamiento con clopidogrel se debe continuar con 75 mg una vez al día con 75 mg-100 mg de AAS diarios. La terapia combinada se debe iniciar lo antes posible tras el inicio de los síntomas y continuar hasta los 12 meses (ver sección 5.1).

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT o ACV isquémico menor:

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACV isquémico menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel 300 mg, seguido de una dosis diaria de clopidogrel 75 mg y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas después del evento y continuarse durante 21 días seguido de una terapia antiplaquetaria única.

En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios) (ver sección 5.1).

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no tomar una dosis doble.

Poblaciones especiales

- Pacientes de edad avanzada
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):
 - Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes < 75 años cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ver sección 4.4).

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

- Para pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica: en pacientes mayores de 75 años, el clopidogrel se debe iniciar sin una dosis de carga.

Para pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP pasadas 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica:

- En pacientes ≥ 75 años, la dosis de carga de 600 mg debe administrarse con precaución (ver sección 4.4).

- Población pediátrica
Clopidogrel no se debe utilizar en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).
- Insuficiencia renal
La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática
La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diatesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Se puede administrar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2 o sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los

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

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

No se recomienda el uso de clopidogrel en dosis de carga de 600 mg en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en pacientes ≥ 75 años de edad debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

Debido a los datos clínicos limitados en pacientes ≥ 75 años con ICP IAMSEST, y al aumento del riesgo de sangrado, el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel se debe considerar solo después de una evaluación individual del riesgo de sangrado del paciente por parte del médico.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. La PTT es una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis.

Hemofilia adquirida

Se ha notificado hemofilia adquirida después del uso de clopidogrel. En los casos de casos aislados confirmados de tiempo de prolongación de tromboplastina parcial activo (TTPA) con o sin hemorragia, la hemofilia adquirida debe ser considerada. Los pacientes con un diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y clopidogrel se debe suspender.

Infarto cerebral isquémico reciente

- *Inicio de la terapia*
 - En pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, la terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse no más tarde de 24 horas después de la aparición del evento.
 - No hay datos en cuanto al beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).
 - En pacientes con ACV isquémico no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse solo después de los primeros 7 días del evento.
- *Pacientes con ACV isquémico no menores (NIHSS >4)*

Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de terapia antiplaquetaria dual (ver sección 4.1).
- *ACV isquémico menor reciente o AIT de riesgo moderado a alto en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención*

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes para los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes planificados para trombólisis o terapia anticoagulante. No se recomienda la terapia antiplaquetaria dual en estas situaciones.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: en los pacientes metabolizadores lentos de CYP2C19, a dosis recomendadas de clopidogrel, la cantidad de metabolito activo es menor por lo que, tiene un efecto menor en la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Puesto que clopidogrel se metaboliza parcialmente por el CYP2C19 en su metabolito activo, el uso de medicamentos que inhiben la función de esta enzima podría reducir los niveles de metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción no está clara. Como precaución se desaconseja 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

Los pacientes tratados con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8 (deben tener precaución (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 leve a graves como erupción, angioedema, o reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido previamente reacciones alérgicas y/o reacciones hematológicas a una tienopiridina pueden incrementar el riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda monitorizar por signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento a pacientes con alergias conocidas a la tienopiridina.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución en esta población (ver sección 4.2).

Excipientes

Clopidogrel 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 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 mayor riesgo de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4). Aunque la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la S warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento a largo plazo con warfarina., la administración conjunta de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragias debido a los efectos independientes sobre la hemostasia.

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

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año (ver sección 5.1).

Heparina: en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8).

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. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINes, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINes. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINes, incluidos los inhibidores de la COX-2, se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

ISRS: La administración concomitante de los ISRS con clopidogrel se debe tener bajo vigilancia ya que los ISRS afectan a la activación de las plaquetas e incrementa el riesgo de sangrado.

Otros tratamientos concomitantes:

Inductores de CYP2C19

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

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 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 las secciones 4.4 y 5.2).

Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP 2C19 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 al mismo tiempo que clopidogrel o con un intervalo de doce horas entre la administración de los dos medicamentos, disminuyó la exposición al metabolito activo de clopidogrel un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). Este descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Se espera que el esomeprazol produzca una interacción similar con clopidogrel.

En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares importantes. Como precaución se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4).

Se han observado disminuciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito activo con pantoprazol y lansoprazol.

Durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día las concentraciones plasmáticas del metabolito activo disminuyeron un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento). Este descenso se asoció con una reducción de la inhibición media de la agregación plaquetaria de un 15% y un 11% respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de 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 trombóticos bajo un programa de tratamiento con dosis de carga de clopidogrel. La inhibición plaquetaria promedio puede disminuir con el uso concomitante de clopidogrel y ritonavir. Por lo tanto, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel con terapias potenciadas con TARV.

Otros medicamentos: Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas 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, cimetidina o estrógenos.

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

Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida que son metabolizados 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 glucurónido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej., repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

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

Al igual que con otros inhibidores orales P2Y₁₂, la administración concomitante de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido a un lento vaciamiento gástrico. Se desconoce la relevancia clínica. Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieran la administración concomitante de morfina u otros agonistas opioides.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{max}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{max} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron que clopidogrel altere la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los estudios clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general,

clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y raza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los estudios 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 días previos al bypass aortocoronario, la incidencia de hemorragias graves fue del 9,6 % para clopidogrel más AAS, y del 6,3 % para placebo más AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de 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 el estudio ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel más AAS que el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel mas AAS; 3,5% en el grupo de placebo más AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel más AAS comparado con el grupo de placebo mas AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos, en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel más AAS y 0,7% en el grupo de placebo más AAS) y de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

En TARDIS, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente que recibieron terapia antiplaquetaria intensiva con tres medicamentos (AAS + clopidogrel + dipiridamol) tuvieron más sangrado y el sangrado fue de mayor gravedad en comparación con clopidogrel solo o AAS combinado y dipiridamol (OR común ajustado 2,54, 95% IC 2,05-3,16, $p < 0.0001$).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, 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, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardiacos				Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*, síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuentes en la población Japonesa)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia.

Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática

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 del sistema reproductivo y de la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección			Fiebre
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia “no conocida”

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Website: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, código ATC: B01AC04.

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 P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo de la glicoproteína 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 el 60 %. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

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

Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

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

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio parecía superior (alcanzando significación estadística con una $p = 0,003$) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquéllos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7 %; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto a AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3 %; IC: -5,7 a 18,7 [$p = 0,258$]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR = -4,0 %; IC: -22,5 a 11,7 [$p = 0,639$]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes de 75 años o menos.

Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales o si son resultado del azar.

Síndrome coronario agudo

El 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 cardiacos elevados 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) o placebo (N = 6.303), ambos administrados en combinación con AAS (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 y placebo 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 (IM) o ictus] fue de 582 (9,3 %) en el grupo tratado con clopidogrel y de 719 (11,4 %) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 20 % (IC 95 % de 10 - 28 %; $p = 0,00009$) para el grupo tratado con clopidogrel (reducción del riesgo relativo del 17 % cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, 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, 9 - 12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + 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, IM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5 %) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8 %) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14 % (IC 95 % de 6 - 21 %, $p = 0,0005$) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6 % en el grupo tratado con clopidogrel y 363 (5,8 %) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de re-hospitalización 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 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.

Los beneficios observados con clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares tanto a nivel agudo como a largo plazo (heparina/HBPM, inhibidores GPIIb/IIIa, medicamentos hipolipemiantes, betabloqueantes e IECAs). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMSEST) 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) o placebo (n=1.739), ambos en combinación con AAS (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 y el 21,7 % en el grupo placebo 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 pre-especificados 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 2x2 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) o placebo (n=22.891), en combinación con AAS (162 mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de reinfarto, 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 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, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

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

CURRENT-OASIS-7 (*Uso de dosis óptima de clopidogrel y aspirina para reducir eventos recurrentes séptima organización para evaluar estrategias en síndromes isquémicos*)

Este ensayo aleatorizado incluyó a 25.086 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) destinados a una ICP temprana. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una dosis doble (600 mg el Día 1, luego 150 mg los Días 2-7, y luego 75 mg diarios) frente a la dosis estándar (300 mg el Día 1 y luego 75 mg diarios) de clopidogrel, y dosis altas (300-325 mg diarios) frente a dosis bajas (75-100 mg diarios) de

AAS. Los 24.835 pacientes con SCA inscritos se sometieron a una angiografía coronaria y 17.263 recibieron ICP. Entre los 17.263 pacientes que recibieron tratamiento con ICP, en comparación con la dosis estándar, la dosis doble de clopidogrel redujo la tasa del criterio principal de valoración (3,9% frente a 4,5% IR ajustado= 0,86, IC 95% 0,74-0,99, $p=0,039$) y redujo significativamente la trombosis del stent (1,6 % frente a 2,3 %, IR: 0,68; IC 95 %: 0,55-0,85; $p=0,001$). El sangrado mayor fue más frecuente con la dosis doble que con la dosis estándar de clopidogrel (1,6 % frente a 1,1 %, IR=1,41, IC del 95 % 1,09-1,83, $p=0,009$). En este ensayo, la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel ha demostrado una eficacia consistente en pacientes de 75 años de edad o mayores y en pacientes menores de 75 años de edad.

ARMYDA-6 IM (*La terapia antiplaquetaria para la reducción del daño miocárdico durante la Angioplastia - Infarto de Miocardio*)

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

HORIZONS-IAM (*Armonización de resultados con revascularización y stents en Infarto Agudo de Miocardio*)

Este ensayo de análisis a posteriori se realizó para evaluar si la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel proporciona una mayor y más rápida inhibición de la activación plaquetaria. El análisis examinó el impacto de la dosis de carga de 600 mg comparada con la dosis de 300 mg en resultados clínicos a 30 días en 3.311 pacientes del ensayo principal ($n=1.153$; grupo de dosis de carga de 300 mg; $n=2.158$; grupo de dosis de carga de 600 mg) antes del cateterismo cardíaco seguido de una dosis de 75 mg/día durante ≥ 6 meses después del alta. Los resultados mostraron tasas significativamente menores de mortalidad a 30 días (1,9% frente a 3,1%, $p=0,03$), reinfarto (1,3% frente a 2,3%, $p=0,02$), y trombosis del stent definitiva o probable (1,7% frente a 2,8%, $p=0,04$) con dosis de carga de 600 mg sin mayores tasas de sangrado. Por análisis multivariable, una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fue un factor predictivo independiente de tasas más bajas de eventos cardíacos adversos mayores a los 30 días (IR: 0,72 [IC 95%: 0,53-0,98], $p=0,04$). La tasa de sangrado mayor (no relacionada con el CABG) fue del 6,1% en el grupo de dosis de carga de 600 mg y 9,4% en el grupo de dosis de carga de 300 mg ($p=0,0005$). La tasa de sangrado menor fue del 11,3% en el grupo de dosis de carga de 600 mg y del 13,8% en el grupo de dosis de carga de 300 mg ($p=0,03$).

Tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel en pacientes con 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.

Desescalado de agentes inhibidores de P2Y₁₂ en síndrome coronario agudo

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ más potente a clopidogrel en asociación con ácido acetil salicílico después de la fase aguda en síndrome coronario agudo (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 intervención coronaria percutánea (ICP). A los pacientes tratados con ácido acetil salicílico y un bloqueador P2Y₁₂ más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de ácido acetil salicílico 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 infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (TAPD desescalado (n = 322); TAPD sin cambios (n = 323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

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

hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9.3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23.5%) en el grupo de TAPD sin cambios ($p < 0.01$).

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

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) ($n = 1306$), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) ($n = 1304$), en combinación con AAS (< 100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11.5 meses.

Los pacientes desescalados se sometieron a pruebas de hiperreactividad plaquetaria (PRP). Si la PRP ≥ 46 unidades, los pacientes se volvieron a escalar a prasugrel 5 o 10 mg/d durante 11.5 meses; si la PRP < 46 unidades, los pacientes continuaron con clopidogrel 75 mg/día durante 11.5 meses. Por lo tanto, el brazo de desescalado guiado tenía pacientes con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Todos los pacientes continuaron con ácido acetil salicílico y fueron seguidos durante un año.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado 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 ≥ 2 (5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ($p = 0.23$). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ($p = 0.14$).

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

La TAPD con la combinación de clopidogrel y AAS como tratamiento para prevenir un accidente cerebrovascular después de un ACV isquémico agudo menor o un AIT de riesgo moderado a alto se evaluó en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) – CHANCE y POINT – con datos de resultados de eficacia y seguridad clínica.

CHANCE (*Clopidogrel en pacientes de alto riesgo con eventos cerebrovasculares agudos no discapacitantes*)

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo incluyó a 5.170 pacientes chinos con AIT agudo (puntuación ABCD2 ≥ 4) o accidente cerebrovascular agudo menor (NIHSS ≤ 3). Los pacientes en ambos grupos recibieron AAS con etiqueta abierta el día 1 (con una dosis que variaba de 75 a 300 mg, a criterio del médico). Los pacientes asignados al azar al grupo de clopidogrel–AAS recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel el día 1, seguida de una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel durante los días 2 a 90, y AAS a una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 21. Los pacientes asignados al azar al grupo de AAS recibieron una versión placebo de clopidogrel durante los días 1 a 90 y AAS en una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 90.

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

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

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

Análisis a lo largo del tiempo de CHANCE y POINT

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

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

Resultados en CHANCE y POINT	Tratamiento asignado	Nº de eventos			
		Total	1ª semana	2ª semana	3ª semana
Eventos isquémicos mayores	AAS (n=5.035)	458	330	36	21
	CLP+AAS (n=5.016)	328	217	30	14
	Diferencia	130	113	6	7
Hemorragias mayores	AAS (n=5.035)	18	4	2	1
	CLP+AAS (n=5.016)	30	10	4	2
	Diferencia	-12	-6	2	-1

Fibrilación auricular

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo de evento vascular. Basándose en los criterios de reclutamiento, los médicos reclutaron pacientes en el ACTIVE-W si eran candidatos al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían o no querían recibir tratamiento con AVK.

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

El estudio ACTIVE-A (N=7.554) fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado, multicéntrico, que comparaba clopidogrel 75 mg/día + AAS (n=3.772) con placebo + AAS (N=3.782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg/día. Los pacientes fueron tratados durante 5 años.

Los pacientes aleatorizados en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaban con FA documentada, p.e., FA permanente o al menos 2 episodios de FA intermitente en los últimos 6 meses, y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 75 años o edad de 55 a 74 años y diabetes mellitus que requiere tratamiento con medicamentos, o IAM previo, documentado, o enfermedad coronaria documentada; en tratamiento por hipertensión sistémica; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (AIT), o embolia sistémica que no afecta al SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda $< 45\%$; o trastorno vascular periférico documentado. La puntuación media CHADS2 fue de 2,0 (rango 0-6).

Los criterios de exclusión principales para pacientes fueron documentados: úlcera péptica en los 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/l$); necesidad de tratamiento con clopidogrel o anticoagulantes orales (ACO); o intolerancia a cualquiera de los dos compuestos.

El setenta y tres por ciento (el 73 %) de pacientes reclutados en el estudio ACTIVE-A no podían tomar AVK debido a la valoración médica, la incapacidad de cumplir con el control de INR (International Normal Ratio), la predisposición a la caída o el traumatismo craneal, o al riesgo específico de hemorragia; para el 26 % de los pacientes, la decisión del médico estaba basada en la desgana del paciente de tomar AVK.

La población de paciente incluyó un 41,8 % de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6 % de las pacientes tenían ≥ 75 años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la ECA, y el 25,4 % estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (periodo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular) fue 832 (22,1 %) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4 %) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1 %; el 95 % CI del 2,4 % hasta 19,1 %; $p=0,013$), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8 %) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8 %) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativa, 28,4 %; IC 95 % , 16,8 % hasta 38,3 %; $p=0.00001$).

Población pediátrica

En un estudio de escalado de dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses con riesgo de trombosis (PICOLO), se evaluó clopidogrel a dosis consecutivas de 0,01, 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes, y 0,15 mg/kg sólo en neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg consiguió un porcentaje medio de inhibición del 49,3% (5 μ M agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de adultos que toman 75 mg/día de clopidogrel.

En un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (CLARINET), con 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con enfermedad cardíaca congénita cianótica paliada con una fístula arteriopulmonar sistémica, se aleatorizaron para recibir 0,2 mg/kg ($n=467$) o placebo ($n=439$) junto con terapia anterior concomitante hasta la segunda intervención. El tiempo medio entre la paliación con la fístula y la primera administración del fármaco del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitantemente ASA (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el criterio principal de muerte, trombosis de fístula o intervención cardíaca antes de los 120 días de edad después de un acontecimiento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo con clopidogrel y 90 [20,5 %] para el grupo placebo (ver sección 4.2). Hemorragia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ambos grupos clopidogrel y placebo; sin embargo no hubo diferencia significativa en el índice de hemorragia entre los dos grupos. En un seguimiento de seguridad a largo plazo de este estudio, 26 pacientes con la fístula colocada todavía con un año de edad recibieron clopidogrel hasta los 18 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante este seguimiento a largo plazo.

Los estudios CLARINET y PICOLO se realizaron utilizando una solución de clopidogrel. En un estudio de biodisponibilidad relacionado en adultos, la solución de clopidogrel mostró un índice de absorción similar o ligeramente superior del principal metabolito circulante (inactivo) comparado con el comprimido autorizado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de clopidogrel inalterados (aproximadamente 2,2- 2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

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

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 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 de 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 dos veces más alta después de una única dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, que si se administra durante 4 días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{\max}$ aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administrar la dosis.

Eliminación

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

Farmacogenética

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

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, como se define antes. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Hay análisis disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Un estudio cruzado, en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos metabolizadores de CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiagregantes con dosis de 300 mg seguida de 75 mg/día y 600 mg seguida de 150 mg/día cada uno, para un total de 5 días (estado estable). No se observó ninguna diferencia sustancial en la exposición al metabolito activo y la media inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarrápidos, 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 una IAP medio (5 μM 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 dosificación de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue el 32% (24 horas) y el 61% (Día 5), los cuales fueron superiores a los de los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, en los ensayos con resultados clínicos, un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

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

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, aleatorizados, controlados. No obstante, ha habido algunos análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales hay resultados genotípicos: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1.477), y ACTIVE-A (n=601), así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro-vascular) o trombosis stent comparado con los metabolizadores rápidos.

En el CHARISMA y en un estudio de cohorte (Simon), se observó una tasa superior de acontecimientos, sólo en los metabolizadores lentos, en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador.

Ninguno de estos análisis fue de un tamaño adecuado como para detectar diferencias en los resultados de metabolizadores lentos.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 ml/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas que están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

- Manitol (E421)
- Celulosa, microcristalina (PH 112)
- Macrogol
- Sílice coloidal hidratado
- Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
- Aceite de ricino hidrogenado

Recubrimiento:

- Lactosa monohidrato
- Hipromelosa 2910
- Dióxido de titanio
- Triacetina
- Óxido de hierro rojo
- Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas de blister de OPA/Alu/PVC-Aluminio (con o sin blister calendarizado) que contienen 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 y 120 comprimidos recubiertos con película.

Blíster unidosis de OPA/Alu/PVC-Aluminio en cajas que contienen 50x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente 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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.625

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

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023