

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

COPLAVIX ® comprimido recubierto 75/100

Clopidogrel 75 mg /ácido acetil salicílico 100 mg

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene 75 mg de clopidogrel (como bisulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS). **Excipientes:** ~~almidón de maíz, manitol, macrogol 6000, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, aceite de ricino, ácido esteárico, sílica coloidal anhidra, en el recubrimiento: Opadry rosa 32K24375 (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo) y cera carnauba es. para administración oral.~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, candidatos a terapia trombolítica.

Para mayor información ver sección Propiedades farmacológicas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Adultos y pacientes de edad avanzada

CoPlavix se debe administrar como dosis única de 75mg/100mg.

CoPlavix se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS.

INSTRUMENTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
09 SET. 2010	
N° Ref.:	MT473843/13
N° Registro:	F-18730/11
Fecha de Emisión:	09/09/2010

- 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.
- 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 propiedades farmacodinámicas). En pacientes mayores de 75 años la terapia debe iniciarse sin dosis de carga de clopidogrel. Si se suspende el uso de CoPlavix 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.

- Farmacogenética

La metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores lentos (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de CoPlavix en esta población.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Insuficiencia renal

CoPlavix no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección contraindicaciones).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección Advertencias y Precauciones). Por tanto CoPlavix se debe usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

CoPlavix no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección contraindicaciones).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (ver sección advertencias y precauciones). Por tanto CoPlavix se debe usar con precaución en estos pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, CoPlavix está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- 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 síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. Pacientes con mastocitosis preexistente, en quienes el uso de AAS puede inducir reacciones de hipersensibilidad severas (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento de la piel, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

Advertencias**~~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 la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección reacciones adversas). Al tratarse de un fármaco con dos agentes antiagregantes, CoPlavix 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 otros AINEs incluidos los inhibidores de la Cox-2, heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o trombolíticos. 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 CoPlavix junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de la hemorragia (ver sección Interacciones).

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 CoPlavix. Cuando se considere de elección una intervención quirúrgica, se debe revisar la necesidad de una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

terapia antiagregante con dos agentes y considerar el uso de un solo agente antiagregante. Si los pacientes deben interrumpir temporalmente la terapia antiagregante, la administración de CoPlavix se debe suspender 7 días antes de la intervención.

CoPlavix 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 también a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con CoPlavix, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Púrpura Trombótico Trombocitopénico (PTT)

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

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.

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, se debe considerar la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y se les debe suspender el tratamiento con clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima dé lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 (ver sección interacciones para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección Propiedades farmacocinéticas). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueadores H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Reacciones alérgicas cruzadas

Dado que, han sido reportadas reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas, debe evaluarse el historial del paciente con otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Insuficiencia renal

CoPlavix® no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa (Léase Contraindicaciones). La experiencia en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada es limitada. CoPlavix® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

CoPlavix® no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Léase Contraindicaciones). La experiencia en pacientes con enfermedad hepática moderada con potencial diátesis hemorrágica es limitada. CoPlavix® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Gastrointestinal (GI)

CoPlavix 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 ulcera 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. Aunque 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 y hemorragia GI, 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.

Precauciones

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.

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

Este medicamento también contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de CoPlavix y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección ver sección Advertencias y precauciones).

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: CoPlavix se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y AAS con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (ver sección ver sección Advertencias y precauciones).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

entre CoPlavix y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección ver sección Advertencias y precauciones).

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 CoPlavix con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (ver sección ver sección Advertencias y precauciones).

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 ver sección Advertencias y precauciones).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de AAS 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 propiedades farmacodinámicas).

Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel:

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 dé lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. El uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (ver sección ver sección Advertencias y precauciones y propiedades farmacocinéticas).

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

Si se utilizará un inhibidor de la bomba de protones de forma concomitante con clopidogrel, considere usar uno con menos actividad inhibitoria de la CYP2C19, como el pantoprazol.

Inhibidores de la Bomba de Protones:

Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueadores H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

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 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 a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida 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 con CoPlavix 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 bloqueadores, diuréticos y agentes hipoglicemiantes 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, betabloqueadores, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, y terapia de reemplazo hormonal sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a CoPlavix durante el embarazo. No se debe usar CoPlavix 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, CoPlavix está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Clopidogrel:

No existen datos adecuados del uso de clopidogrel en mujeres embarazadas. Estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (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 la dosis de 500 mg/día también pueden aplicarse a este rango de dosis.

Dosis de 500 mg/día y mayores:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar adversamente al embarazo y/o desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto y malformaciones cardíacas y gastroquiasis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. Se sabe que AAS se excreta en la leche materna en cantidades limitadas. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con CoPlavix.

Fertilidad

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

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

La influencia de CoPlavix sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

A) Experiencia proveniente de los ensayos clínicos

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 30.000 pacientes fueron tratados clopidogrel y AAS, y más de 12.000 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.

Trastornos hemorrágicos: la hemorragia fue la reacción adversa más frecuentemente notificada en ~~ambos~~ los 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 (1,4%) y AAS (1,6%). La hemorragia GI ocurrió en el 2,0% de los pacientes tratados con clopidogrel y en el 2,7% de los tratados con AAS. La incidencia general de otros trastornos hemorrágicos fue superior en el grupo tratado con clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de eventos severos fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% y 0,4% respectivamente). Los eventos reportados más frecuentemente fueron púrpura/moretos y epistaxis. Otros eventos reportados menos frecuentemente fueron hematoma, hematuria y sangrado ocular (principalmente conjuntival). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% para clopidogrel y del 0,5% para AAS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En el estudio CURE, hubo mayor incidencia de hemorragias mayores y menores en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo tratado con placebo + AAS (3,7% vs 2,7% respectivamente para mayores, y 5,1% vs 2,4% para menores). Los principales lugares donde ocurrieron hemorragias mayores incluyeron el tracto GI y lugares donde se realizaron punciones arteriales. No hubo incremento estadísticamente significativo en las hemorragias con riesgo de vida entre el grupo tratado con clopidogrel + AAS vs el grupo tratado con placebo + AAS (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencia entre ambos grupos en la incidencia de hemorragia fatal (0,2% en ambos grupos). La incidencia de hemorragias sin riesgo vital fue significativamente mayor en el grupo tratado con clopidogrel + AAS vs grupo tratado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%), y la incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,1% en ambos grupos. La incidencia de eventos hemorrágicos mayores para clopidogrel + AAS fue dosis dependiente del AAS (<100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5%; >200mg: 4,9%), como también lo fue para placebo + clopidogrel (<100mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200mg: 4,0%). 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 (4,4% para clopidogrel +AAS vs. 5,3% para placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS.

En el ensayo CLARITY, la incidencia de hemorragias mayores fue similar entre los grupos (1,3% para clopidogrel +AAS vs. 1,1% para placebo +AAS). Esta situación fue consistente en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina. La incidencia de hemorragia fatal (0,8% para clopidogrel +AAS vs. 0,6% para placebo +AAS) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs. 0,7%, respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias mayores no cerebral o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

En el ensayo ACTIVE-A, la incidencia de hemorragia mayor fue superior en el grupo de clopidogrel + AAS que en el grupo de placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). La mayoría de las hemorragias fueron de origen extracraneal en ambos grupos, principalmente en el tracto GI. Hubo mayor incidencia de hemorragia intracraneal en el grupo de clopidogrel + AAS comparado con el grupo de placebo + AAS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hemorragia fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico entre ambos grupos.

Trastornos hematológicos: en el estudio CAPRIE, se observó neutropenia grave (<0,450 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes (0,02%) tratados con AAS. De los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel, 2 tuvieron recuento de neutrófilos = 0, ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS tuvo recuento de neutrófilos = 0. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con clopidogrel parezca ser muy bajo, esta posibilidad debe ser considerada cuando un paciente que recibe clopidogrel tiene fiebre u otros signos de infección. Un caso de anemia aplásica ocurrió bajo tratamiento con clopidogrel. La incidencia de trombocitopenia grave (<80 G/L) fue del 0,2% con clopidogrel y del 0,1% con AAS; casos muy raros de conteo plaquetario $\leq$ G/L han sido reportados.

En la siguiente lista se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes $\geq$ 10%; frecuentes $\geq$ 1 y <10%; poco frecuentes $\geq$ 0,1 y <1%; raras $\geq$ 0,01 y <0,1%; muy raras <0,01%; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación de órganos del sistema las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos del sistema nervioso

- Poco frecuente: dolor de cabeza, mareos, parestesia.
- Rara: vértigo.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuente: dispepsia, dolor abdominal, diarrea.
- Poco frecuente: náusea, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Trastornos plaquetarios, de la sangre y de la coagulación

- Poco frecuente: tiempo de hemorragia incrementado, disminución plaquetaria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuente: rash, prurito.

Trastornos de los glóbulos blancos y del Sistema retículoendotelial

- Poco frecuente: leucopenia, neutropenia, eosinofilia.

B) Información obtenida desde la comercialización

Clopidogrel: las reacciones adversas se han clasificado según clase de órganos/sistemas, Las frecuencias para las siguientes reacciones adversas son desconocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Casos severos de sangrado principalmente en la piel, músculo esquelético, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis, hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica, casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente hemorragias intracraneales, gastrointestinales y retroperitoneales), agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), hemofilia A adquirida.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel)

Trastornos psiquiátricos

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares

- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

- Colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Hepatitis (no infecciosa), falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Rash maculopapular o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos músculo-esqueléticos, óseos y del tejido conectivo

- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Glomerulopatía.

Trastornos generales y en el lugar de administración

- Fiebre.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Análisis de laboratorio-evaluaciones diagnósticas

- Evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea.

Acido Acetilsalicílico (AAS): se han reportado las siguientes reacciones adversas en información publicada para AAS; las frecuencias son desconocidas:

Trastornos del sistema inmunitario

Shock anafiláctico, agravamiento de los síntomas alérgicos producidos por alergias a las comidas.

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal

Trastornos nutricionales y del metabolismo

Hipoglucemia, gota (Ver Precauciones).

Trastornos auditivos y laberínticos

Pérdida de audición o tinnitus.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debido a AAS.

Trastornos gastrointestinales

Esofagitis, ulceración esofágica, perforación. Gastritis erosiva, duodenitis erosiva, úlcera/perforación gastroduodenal, síntomas gastrointestinales superiores como gastralgia. Úlceras intestinales pequeñas (yeyuno e íleo) y grandes (colon y recto), colitis y perforación intestinal. Estas reacciones pueden o no estar asociadas con hemorragia, y pueden ocurrir a cualquier dosis de AAS y en pacientes con o sin síntomas de alarma o historia previa de eventos GI serios.

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 (PTT) (ver advertencias), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias a alimentos*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia*, gota* (ver sección Advertencias y precauciones)
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 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,
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, úlcera gastro-duodenal/perforaciones*, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), síntomas del tracto gastrointestinal superior* como gastralgia (ver sección Advertencias y precauciones), 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		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		(púrpura)		eritema multiforme), angioedema, erupción eritematosa-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			
En investigación		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

* Frecuencia no conocida corresponde a la información reportada en la información publicada para AAS.

SOBREDOSIS

No existe información en relación a sobredosis por CoPlavix.

Clopidogrel: 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.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

frecuentemente sólo en una etapa tardía de intoxicación, ellos normalmente ya han alcanzado el estado de acidosis.

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

Puede ocurrir edema pulmonar no cardiogénico con sobredosis aguda o crónica de AAS.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

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 adenosin-difosfato (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.

La administración de dosis repetidas de clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la prostaglandina ciclooxygenasa y además inhibe la generación de tromboxano A₂, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto dura durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de AAS 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 AAS de liberación inmediata (81 mg), se observó una disminución del efecto de AAS 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 in 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 propiedades farmacodinámicas).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

comparaba clopidogrel más AAS frente a AAS, ambos tratamientos se administraban en combinación con otros tratamientos estándar.

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacos 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) más AAS (75-325 mg una vez al día) o AAS sólo (n=6.303), (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel más AAS y AAS sólo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo de clopidogrel más AAS y de 719 (11,4%) en el grupo de AAS, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20% (IC 95% de 10-28%; p = 0,00009) para el grupo de clopidogrel más AAS [RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)]. Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: -26,9; 26,7); 6% (IC: -33,5; 34,3) y 14% (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel más AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección Advertencias y precauciones).

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

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

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

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

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1.752) más AAS o AAS solo (n=1.739), (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 ≥ 65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

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

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, $n=22.961$) más AAS (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, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con DuoPlavin 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).

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

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. In vitro e in vivo, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. In vitro, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

aislado in vitro, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

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

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan clopidogrel. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en caucásicos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

Frecuencia del genotipo y fenotipo del CYP2C19

	Caucásicos (n=1356) (n=573)	Negros (n=966)	Chinos
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	50	26	29
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	14	2	4

Hasta la fecha, el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores lentos e intermedios disminuye C_{max} y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y lentos en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y lento combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observó sólo en los metabolizadores lentos.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Puede haber variables genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito activo de clopidogrel.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Raza

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

Ácido acetilsalicílico (AAS):

Absorción

Tras la absorción, el AAS en CoPlavix 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 lineal). 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.

Metabolismo y Eliminación:

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COPLAVIX 75/100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 metabólicos hepáticos. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicos hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

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

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

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

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

Presentación: estuche con 28 comprimidos en blister

Venta bajo receta médica

Mayor información, disponible en Departamento Médico de sanofi-aventis. Teléfono: 2 366 7014

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**