

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

## CLOPIDOGREL

### 1. MARCA COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

**PLAVIX®**

### 2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **Cada comprimido recubierto de Plavix® 300 mg contiene:**

Clopidogrel base 300 mg (equivalente a 391,5 mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel).

Excipientes: manitol; celulosa microcristalina; macrogol 6000; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; aceite de castor hidrogenado; Opadry® 32k14834 Tipo Ila,b (lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo); cera carnauba c.s.

#### **Cada comprimido recubierto de Plavix® 75 mg contiene:**

Clopidogrel base 75 mg (equivalente a 97,875mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel).

Excipientes: manitol; celulosa microcristalina; macrogol 6000; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; aceite de castor hidrogenado; Opadry® 32k14834 Tipo Ila,b (lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo); cera carnauba c.s.

### 3 FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas.

### 4 INFORMACIÓN CLÍNICA

#### **4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS):

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.

En terapia de adición al ASS en 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.

-Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

En terapia de adición al ASS 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.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

## 4.2 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### 4.2.1 General

- **IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:**

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

- **Síndromes coronarios agudos:**

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años de edad cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ver Precauciones). El tratamiento con clopidogrel debe continuarse luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes médicamente tratados elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Cuando se pretenda una intervención coronaria percutánea (ICP):

- Clopidogrel debe iniciarse a una dosis de carga de 600 mg en pacientes sometidos a ICP primaria y en pacientes sometidos a ICP más de 24 horas después de recibir terapia fibrinolítica

- La dosis de carga de 300 mg de clopidogrel debe administrarse en pacientes sometidos a ICP dentro de las 24 horas posteriores a la terapia con fibrinolíticos. El tratamiento con clopidogrel debe continuarse a 75 mg una vez al día con AAS. En la práctica clínica, la dosis de mantenimiento del rango de prescripción de AAS es de 75 mg a 325 mg al día. Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no supere los 100 mg. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible después del inicio de los síntomas y continuarse hasta 12 meses (ver Eficacia clínica/Estudios clínicos).

- **Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:**

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2  $\geq 4$ ) o ACVI menor (NIHSS  $\leq 3$ ) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

- **Fibrilación Auricular**

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel (ver farmacodinamia sección 5.1).

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

- **Farmacogenética:**

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

**Poblaciones especiales:**

**Niños:** La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fistula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

**Ancianos:** Para una dosis de carga en pacientes  $\geq 75$  años, consulte Precauciones.

**Compromiso hepático:** No es necesario realizar ajuste de la dosis. Ver sección 4.4.

**Compromiso renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis. Ver sección 4.4

#### 4.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Insuficiencia Hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica a hemorragia intracraneal.

#### 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

**Sangrado y desórdenes hematológicos**

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase "Reacciones Adversas"). Debido al incremento del

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no se recomienda la triple terapia antiplaquetaria (clopidogrel + aspirina + dipyridamol) para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo no cardioembólico o AIT (ver Interacciones). Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

No se recomienda el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y  $\geq 75$  años de edad en vista de los datos limitados y debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

#### ***Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente***

- Inicio de la terapia
  - En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.
  - No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).
  - Pacientes con ACVI no menor (NIHSS  $>4$ )

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

  - En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.
  
- ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo 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 en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

***Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)***

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

***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, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

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

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19 (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica).

Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19 (Véase interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido (Léase Farmacogenética; Posología y Modo de administración).

***Reacción cruzada entre Tienopiridinas***

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

SANOFI	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
--------	--------------------------

***Insuficiencia renal***

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

***Insuficiencia hepática***

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

**Excipientes**

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

**4.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

**Medicamentos asociados con riesgo de sangrado:** existe un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución

**Trombolíticos:** La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando trombolíticos y heparina fueron administrados con ácido acetilsalicílico.

**Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa:** Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

**Anticoagulantes inyectables:** En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Ya que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

**Anticoagulantes orales:** A causa del incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución.

**Ácido acetilsalicílico:** El ácido acetilsalicílico no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

acetilsalicílico, dos veces al día, durante un día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por la toma de clopidogrel. Como es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, su uso concomitante debe hacerse con precaución, aunque, clopidogrel y AAS (75-325 mg, una vez al día) se han administrado conjuntamente hasta por un año.

**Antiinflamatorios no esteroides (AINE):** en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó la pérdida de sangre oculta por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, no está claro en la actualidad si existe un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, AINE y clopidogrel deben administrarse con precaución.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

#### **Otras terapias concomitantes:**

##### Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por el CYP2C19, es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad de esta enzima provoque un aumento de los niveles del metabolito activo del clopidogrel.

La rifampicina induce fuertemente el CYP2C19, lo que da lugar a un aumento del nivel del metabolito activo del clopidogrel y a la inhibición de las plaquetas, lo que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de fuertes inductores del CYP2C19 (Véase advertencias y precauciones especiales de uso)

##### Inhibidores de CYP2C19

Puesto que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo, en parte, por el CYP2C19, es de esperar que el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el empleo concomitante de medicamentos que inhiban de manera moderada o potente la vía CYP2C19 (Ej. Omeprazol), (Ver Sección 4.4 y Sección 5 Farmacocinética, Farmacogenética). Si un inhibidor de la bomba de protones va a utilizarse con clopidogrel concomitantemente, considere usar el que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19 tal como pantoprazol.

**Inhibidores de la bomba de protones (IBP):** en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300mg dosis de carga seguido por 75 mg día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 45% (día 1) y en un 40% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) con 5  $\mu$ M ADP fue disminuida en un 39%(24h) y en un 21%(día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel los resultados fueron similares,

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

indicando que administrar clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser dada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis más alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg / día), se observó un grado de interacción similar al observado en los otros estudios de interacción omeprazol. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria se encontraban en el mismo nivel que el clopidogrel administrado solo en el régimen de dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos, fue administrado clopidogrel (300mg dosis de carga, seguido de 75mg día) solo o con pantoprazol (80mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 20%(día 1) y 14%(día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) disminuyó en un 15%(24h) y en un 11% (al día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó 2 esquemas de dosificación de clopidogrel (600mg dosis de carga, seguidos de 150mg día por 6 días, seguidos de 75mg día hasta el día 30 vs. 300mg dosis de carga, seguidos por 75mg al día hasta el día 30). Un subanálisis (n=18.432) correlacionó el uso de IBP (principalmente omeprazol y pantoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria y demostró que no hubo interacciones entre clopidogrel y el uso de los IBP para el criterio de evaluación primaria (muerte cardiovascular, IAM o ACV) o cualquiera de los criterios de evaluación secundaria incluida la trombosis del stent.

Se han adelantado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina, o ambos, atenolol y nifedipina. Por otra parte, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se influyó en forma significativa con la coadministración de fenobarbital, o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no se modificó con la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el volumen de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (un sustrato de la CYP2C9) o el INR en pacientes en terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina incrementa el riesgo de sangrado por los efectos independientes de cada uno sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones *in Vitro*, clopidogrel inhibe la CYP2C9.

Es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de medicamentos como fenitoína y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

**Medicamentos sustrato CYP2C8:** se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han mostrado que el incremento de la exposición a la repaglinida es debido a la inhibición de CYP2C8 causada por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (ejemplo repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en dos amplios estudios clínicos (CAPRIE y CURE) recibieron una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, reductores del colesterol, inhibidores de la GPIIb/IIIa, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Como con otros inhibidores orales de P2Y<sub>12</sub>, la coadministración de agonistas opiodes tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, debido posiblemente a un vaciamiento gástrico lento.

La relevancia clínica es desconocida. Considerar el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieren la coadministración de morfina u otros agonistas opiodes.

**Rosuvastatina:** Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C<sub>máx</sub>) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C<sub>máx</sub> tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

#### 4.6 EMBARAZO Y LACTANCIA

- **Embarazo**

Se han realizado estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día, y en conejos en dosis de hasta 300 mg/kg al día, y no se ha demostrado evidencia de disminución de la fertilidad o daño para el feto, debidos a clopidogrel. No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento no debe usarse durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una clara necesidad.

- **Lactancia**

Estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche (véase sección 5.3). Se desconoce si este compuesto se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en consideración la importancia del medicamento para la madre lactante.

#### 4.7 EFECTO SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MÁQUINAS

No se observó deterioro de la habilidad para conducir o del rendimiento psicomotor, luego de la administración de clopidogrel.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

#### 4.8 REACCIONES ADVERSAS

##### EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

##### *Trastornos hemorrágicos:*

En el estudio *CAPRIE* la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue la misma (9,3%). La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio *CURE* hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte fue significativamente más alto con clopidogrel + AAS comparado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo +AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel + AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio *CLARITY*, la incidencia de sangrados mayores (definida como

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio *COMMIT*, el índice general de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio *ACTIVE-A*, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

#### *Trastornos hematológicos:*

En el estudio *CAPRIE* se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección.

Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros casos de recuento de plaquetas  $\leq 30$  G/L han sido reportados

En los estudios *CURE* y *CLARITY*, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación, se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios *CAPRIE*, *CURE*, *CLARITY*, *COMMIT* y *ACTIVE A* con una incidencia <0,1% así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia <0,1 %. La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente  $\geq 10$  %; Frecuente  $\geq 1$  y <10 %; Poco frecuente  $\geq 0,1$  y <1 %; Raro  $\geq 0,01$  y <0,1 %; Muy raro <0,01 % y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles).

#### *Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico*

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raros: vértigo.

#### *Trastornos gastrointestinales*

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, estreñimiento, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

*Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación*

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.

*Trastornos de piel y anexos*

- Poco frecuentes: rash, prurito.

*Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema reticuloendotelial (RES)*

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

*INFORMACIÓN OBTENIDA POST-COMERCIALIZACIÓN*

Las reacciones adversas han sido clasificadas bajo los lineamientos de órganos y sistemas.. La frecuencia de las siguientes reacciones adversas no es conocida (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

*Trastornos del sistema linfático y sanguíneo*

- Casos severos de sangrado principalmente en la piel, musculoesqueléticos, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).
- Agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), hemofilia adquirida tipo A.

*Trastornos Cardíacos*

- Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto alérgico del miocardio) dentro del contexto de reacción de hipersensibilidad ocasionada por el clopidogrel.

*Trastornos del sistema inmune*

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).
- síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

*Trastornos psiquiátricos*

- Confusión, alucinaciones.

*Trastornos del Sistema Nervioso*

- Alteraciones del gusto, ageusia

*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.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

*Trastornos hepato-biliares*

- Hepatitis, falla hepática aguda.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

- Rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa aguda generalizada), síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseo.*

- Artralgia, artritis, mialgia.

*Trastornos renales y urinarios*

- Glomerulopatía.

*Trastornos del sistema reproductivo y seno*

- Ginecomastia

*Trastornos Generales y en el lugar de administración*

- Fiebre.

*Investigaciones*

Pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

#### **4.9 SOBREDOSIS**

La sobredosis posterior a la administración de clopidogrel puede conducir a un tiempo de sangrado prolongado y a subsecuentes complicaciones hemorrágicas. Debe considerarse una terapia apropiada si se observa sangrado. No se ha encontrado antídoto a la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección inmediata del tiempo de sangrado prolongado, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1. FARMACODINÁMIA**

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos inhibe la agregación plaquetaria. El clopidogrel tiene que ser metabolizado por las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la consiguiente activación mediada por el ADP del complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa, en virtud de lo cual inhibe la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas quedan afectadas durante el resto de su vida útil (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal tiene lugar a una tasa concordante con el recambio plaquetario. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas del ADP también resulta inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Puesto que el metabolito activo es sintetizado por las enzimas CYP450, algunas de

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrán una adecuada inhibición plaquetaria.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Las dosis repetidas de 75 mg/día de PLAVIX® inhiben la agregación plaquetaria inducida por el ADP desde el primer día; ésta aumenta progresivamente y alcanza un estado estable entre los días 3 y 7. En el estado estable, el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día de PLAVIX® fue entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría regresan gradualmente a los valores basales después de que se abandona el tratamiento, en un promedio aproximado de 5 días.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente a AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT 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.

#### *Infarto de miocardio con elevación del segmento ST*

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), la seguridad y la eficacia de clopidogrel se han evaluado en dos estudios aleatorios, controlados con placebo y a doble ciego, el COMMIT, un gran estudio de resultados, y el CLARITY, un estudio de apoyo de un criterio de valoración sustitutivo, y un análisis prospectivo de subgrupos de CLARITY (CLARITY ICP).

El análisis de subgrupos de **CLARITY ICP** involucró a 1863 pacientes con IAMEST que se sometieron a ICP. Los pacientes que recibieron una dosis de carga (DL) de 300 mg de clopidogrel (n=933) tuvieron una reducción significativa en la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular después de la ICP en comparación con los que recibieron placebo (n=930) (3,6 % con pretratamiento con clopidogrel versus 6,2% con placebo, OR: 0,54; IC 95%: 0,35-0,85; p=0,008). Los pacientes que recibieron 300 mg LD de clopidogrel tuvieron una reducción significativa en la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular durante los 30 días posteriores a la ICP en comparación con los que recibieron placebo (7,5 % con pretratamiento con clopidogrel versus 12,0 % con placebo, OR: 0,59; 95 % IC: 0,43-0,81, p=0,001). No se observó diferencia significativa en las tasas de sangrado mayor o menor entre ambos tratamientos (2,0% con clopidogrel pretratamiento versus 1,9% con placebo, p>0,99). Los hallazgos de este análisis respaldan el uso temprano de la dosis de carga de clopidogrel en IAMEST y la estrategia de pretratamiento de rutina con clopidogrel en pacientes sometidos a ICP.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

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 factorial aleatorizado incluyó a 25 086 personas con síndrome coronario agudo (SCA) previstas para una ICP temprana. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una dosis doble (600 mg el día 1, luego 150 mg los días 2 a 7, luego 75 mg al día) versus dosis estándar (300 mg el día 1 y luego 75 mg al día) de clopidogrel y dosis altas de clopidogrel. dosis (300 a 325 mg al día) versus dosis bajas (75 a 100 mg al día) de aspirina. Los 24 835 pacientes con SCA inscritos se sometieron a angiografía coronaria y 17 263 recibieron ICP. Entre los 25 086 pacientes inscritos, hubo una incidencia similar de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (4,2 % con clopidogrel 600/150/75 mg versus 4,4 % con clopidogrel 300/75/75 mg, HR: 0,94; IC 95 % : 0,83-1,06; p=0,30). El sangrado mayor fue más frecuente con clopidogrel 600/150/75 mg (2,5 %) frente a clopidogrel 300/75/75 mg (2,0 %), HR: 1,24; IC 95%: 1,05-1,46; p=0,01. Sin embargo, 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% vs 4,5% HR ajustado= 0,86, IC 95% 0,74-0,99, p=0,039) . Reducción significativa de la trombosis del stent entre 17 263 pacientes sometidos a ICP con dosis doble de clopidogrel en comparación con el tratamiento estándar (1,6 % frente a 2,3 %, HR: 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 %, HR=1,41, IC del 95 % 1,09-1,83, p=0,009).

**ARMYDA-6 MI** (*La terapia antiplaquetaria para la reducción del daño miocárdico durante la angioplastia - infarto de miocardio*)

Este ensayo aleatorizado, prospectivo, internacional y multicéntrico evaluó el pretratamiento con una dosis de clopidogrel de 600 mg frente a 300 mg en el contexto de una ICP urgente por IAMCEST. Los pacientes recibieron clopidogrel 600 mg LD (n=103) o clopidogrel 300 mg LD (n=98) antes de la ICP, luego se les prescribió 75 mg/día desde el día posterior a la ICP hasta 1 año. Los pacientes que recibieron una LD de 600 mg de clopidogrel tuvieron un tamaño del infarto significativamente menor en comparación con los que recibieron una LD de 300 mg. Hubo trombósis menos frecuente en MI flujo Grado <3 después de ICP en 600 mg LD (5,8% versus 16,3%, p = 0,031), FEVI mejorada al alta (52,1 ± 9,5% versus 48,8 ±11,3 %, p=0,026), y los eventos cardiovasculares adversos mayores a los 30 días fueron menores (5,8 % frente a 15 %, p=0,049). Ningún aumento en el sangrado o complicaciones en el sitio de entrada (criterios de valoración secundarios en el día 30).

**HORIZONS-AMI** (*Armonización de resultados con revascularización y stents en infarto agudo de miocardio*)

Este ensayo de análisis post-hoc se realizó para evaluar si una LD de 600 mg proporciona una inhibición más rápida y mayor de la activación plaquetaria. El análisis examinó el impacto de una LD de 600 mg en comparación con 300 mg en los resultados clínicos a los 30 días en 3311 pacientes del ensayo principal (n=1153; grupo de LD de 300 mg; n=2158; grupo de LD 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 no ajustadas de mortalidad a los 30 días

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

significativamente más bajas (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 la DL de 600 mg sin mayores tasas de sangrado. Mediante un análisis multivariable, una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fue un predictor independiente de tasas más bajas de eventos cardíacos adversos mayores a 30 días (HR: 0,72 [IC 95 %: 0,53–0,98],  $p=0,04$ ). La tasa de hemorragia mayor (no relacionada con CABG) fue del 6,1 % en el grupo de LD de 600 mg y del 9,4 % en el grupo de LD de 300 mg ( $p=0,0005$ ). La tasa de sangrado menor fue del 11,3 % en el grupo de LD de 600 mg y del 13,8 % en el grupo de LD de 300 mg ( $p = 0,03$ ).

En un metaanálisis para evaluar la superioridad clínica de una DL de 600 mg de clopidogrel en pacientes con IAMCEST tratados con ICP, se incluyeron nueve estudios publicados entre 2009 y 2012. Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y el sangrado mayor evaluaron los puntos finales primarios de eficacia y seguridad. Se observó una reducción significativa de MACE con una DL de 600 mg (OR: 0,75; IC 95%: 0,63 0,91;  $p=0,003$ ) en comparación con una dosis de 300 mg sin aumento del riesgo de hemorragia mayor (600 mg [89 eventos en 3551 pacientes: 2,5%] y 300 mg [63 eventos en 2796 pacientes] 2,25%; OR: 0,84; IC 95%: 0,60-1,16;  $p=0,28$ ).

Un metanálisis que incluyó 5 ECA y 2 ensayos no aleatorizados comparó 300 mg ( $n=11.148$ ) y 600 mg ( $n=14.235$ ) DL de clopidogrel en pacientes sometidos a ICP. En general, la dosis de 600 mg LD se asoció con una reducción del riesgo relativo de MACE del 34 % (RR = 0,66; IC del 95 % = 0,52-0,84;  $p < 0,001$ ). La dosis de 600 mg de clopidogrel no se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor (RR=0,91; IC 95%=0,73 1,15;  $p=0,44$ ).

Tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel en pacientes con IAMEST después de ICP

**CREDO** (*Clopidogrel para la Reducción de Eventos Adversos Durante la Observación*)

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se realizó para evaluar el beneficio del tratamiento a largo plazo (12 meses) con clopidogrel después de la ICP. Hubo 2116 pacientes aleatorizados para recibir 300 mg de clopidogrel LD ( $n=1053$ ) o placebo ( $n=1063$ ) de 3 a 24 horas antes de la ICP. Posteriormente, todos los pacientes recibieron 75 mg/día de clopidogrel 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 aspirina durante todo el estudio. Al cabo de 1 año, se observó una reducción significativa del riesgo combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con clopidogrel (reducción relativa del 26,9 %, IC del 95 %: 3,9 %-44,4 %;  $p=0,02$ ; reducción absoluta del 3 %) en comparación con el placebo. No se observó un aumento significativo en la tasa de sangrado mayor (8,8% con clopidogrel versus 6,7% con placebo,  $p=0,07$ ) o sangrado menor (5,3% con clopidogrel versus 5,6% con placebo,  $p=0,84$ ) al año. El principal hallazgo de este estudio es que la continuación de clopidogrel y aspirina durante al menos 1 año conduce a una reducción estadística y clínicamente significativa de los eventos trombóticos mayores.

**EXCELENTE** (*Eficacia de Xience/Promus versus Cypher para reducir la pérdida tardía después de la colocación de stent*)

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

Este ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado se realizó para evaluar si la terapia antiplaquetaria dual (TAPD) de 6 meses no sería inferior a la TAPD de 12 meses después de la implantación de stents liberadores de fármacos. El estudio incluyó a 1443 pacientes sometidos a implantación que fueron aleatorizados para recibir TAPD de 6 meses (aspirina 100-200 mg/día más clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses y luego aspirina sola hasta 12 meses) o TAPD de 12 meses (aspirina 100 mg/día. – 200 mg/día más clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de insuficiencia del vaso diana (compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio o revascularización del vaso diana), que fue el criterio principal de valoración entre los grupos de TAPD de 6 y 12 meses (HR: 1,14; IC del 95 %: 0,70 1,86; p=0,60). Además, el estudio no mostró diferencias significativas en el criterio de valoración de seguridad (compuesto de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis del stent o hemorragia mayor TIMI) entre los grupos de TAPD de 6 y 12 meses (HR: 1,15; IC del 95 %: 0,64-2,06). ;p=0,64). El principal hallazgo de este estudio fue que la TAPD de 6 meses no fue inferior a la TAPD de 12 meses en cuanto al riesgo de insuficiencia del vaso diana.

#### *Desescalación de agentes inhibidores de P2Y12 en SCA*

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y12 más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y12 más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis post-hoc demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de P2Y12 más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

#### **TOPIC** (*Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome Coronario agudo*)

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador P2Y12 más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con IAMEST o IAMSEST o angina inestable (TAPD desescalado (n = 322); TAPD sin cambios (n = 323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$ , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y en 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos ( $p = 0,36$ ), mientras que la hemorragia BARC  $\geq 2$  ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9.3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23.5%) en el grupo de TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ).

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

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) ( $n = 1306$ ), 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.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC  $\geq 2$  a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control ( $p$  no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2.5% en el grupo de desescalado frente al 3.2% en el grupo de control,  $p$  no inferioridad = 0.0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC  $\geq 2$  ((5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ( $p = 0.23$ )). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ( $p = 0,14$ ).

**Estudios pediátricos**

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró un beneficio clínico de clopidogrel en los recién nacidos e infantes con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico-arterial pulmonar.

En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico-arterial pulmonar fueron randomizados para recibir 0,2 mg/kg/día de clopidogrel ( $n=467$ ) o placebo ( $n=439$ ) junto con la terapia concomitante de base hasta el momento de la cirugía correspondiente a la segunda etapa. El tiempo medio entre la anastomosis paliativa y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron AAS concomitante (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el punto final primario que consistía en muerte, trombosis de la anastomosis o intervención cardíaca relacionada antes de los 120 días de edad después de un evento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

[20,5%] para el grupo placebo). (Léase “Posología y Método de Administración, Poblaciones Especiales”). El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente informada en ambos grupos, clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la tasa de sangrado entre los grupos.

## 5.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### *Absorción*

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos pico de clopidogrel no modificado (aproximadamente 2,2 - 2,5 ng/mL después de una dosis única oral de 75 mg) se presentó aproximadamente 45 minutos después de la dosificación. La absorción es de por lo menos 50%, con base en la excreción urinaria de los metabolitos del clopidogrel.

### *Distribución*

El clopidogrel y el principal metabolito circulante (inactivo) se ligan de forma reversible *in vitro* a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). La unión es no saturable *in vitro* hasta una concentración de 100 mg/L.

### *Metabolismo*

El clopidogrel es extensivamente metabolizado por el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo*, es metabolizado a través de dos vías metabólicas principales: Una mediada por esterasas y que por hidrólisis produce su derivado inactivo el ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. El clopidogrel se metaboliza primero al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El posterior metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel se traduce en la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. El metabolito activo es formado principalmente por CYP2C19 y contribuyen otras enzimas CYP, incluidas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito tiol activo que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

La  $C_{max}$  del metabolito activo es dos veces mayor después de una dosis única de carga de 300mg de clopidogrel así como después de una dosis de mantenimiento de 75mg/día por 4 días. La  $C_{máx}$  ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

### *Eliminación*

Luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con  $C^{14}$  en seres humanos, cerca de 50% se excretó por la orina y alrededor de 46% por las heces en el intervalo de 120 horas posteriores a la dosificación. Después de una dosis única oral de 75 mg, el clopidogrel tiene una vida media cercana a las 6 horas. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante (inactivo) fue de 8 horas después de administración única y repetida.

### *Farmacogenética*

La CYP2C19 está involucrada en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo con el genotipo CYP2C19. El alelo

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

CYP2C19\*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional en tanto que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan la mayor parte de los alelos de función reducida en personas de raza blanca (85%) y metabolizadores lentos en asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados a, el CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, y \*8. Un paciente que es metabolizador lento presentará pérdida de la función de dos alelos tal como se mencionó arriba.

Las frecuencias publicadas para genotipos de metabolizadores lentos CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay exámenes disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó la farmacocinética y la respuesta antiagregante utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado estable). No fueron observadas diferencias sustanciales en la exposición al metabolito activo ni al promedio de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo se redujo en un 63-71% comparada con los metabolizadores rápidos. Luego del esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, la respuesta antiplaquetaria disminuyó en los metabolizadores lentos en un promedio de IAP (5 $\mu$ M de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5), en comparación con la IAP de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores lentos recibieron un esquema de dosificación de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue de 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en los metabolizadores lentos que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, por los resultados de los estudios clínicos, un esquema de dosificación adecuado para esta población de pacientes.

#### Farmacodinamia del metabolito activo y respuesta antiplaquetaria de acuerdo al tipo de metabolizador CYP2C19

Dosis		Ultrarrápido (n=10)	Rápido (n=10)	Intermedio (n=10)	Lento (n=10)
AUC <sub>UIT</sub> (ng.h/mL)	300 mg (Día 1)	33 (11)	39 (24)	31 (14)	14 (6)

SANOFI	INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA				
	600 mg (Día 1)	56 (22)	70 (46)	56 (27)	23 (7)
	75 mg (Día 5)	11 (5)	12 (6)	9.9 (4)	3.2 (1)
	150 mg (Día 5)	18 (8)	19 (8)	16 (7)	7 (2)
IAP (%) a*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Día 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Día 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)

AUC<sub>0-∞</sub>: Área bajo la curva hasta la última medición cuantificable

**Los valores son promedio (DE)**

**a \* Inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM de ADP; Valores más altos indican mayor inhibición de la agregación plaquetaria.**

De acuerdo con los resultados anteriores, en un metaanálisis que incluyó 6 estudios con 335 pacientes tratados con clopidogrel en estado estable, se demostró que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 75% para los metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) se disminuyó con diferencias en IAP de 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos de pacientes tratados con clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados. Sin embargo, ha habido una serie de análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel, para los cuales los resultados de genotipificación fueron: CURE (n=2721); CHARISMA (n=2428); CLARITY-TIMI 28 (n=227); TRITON-TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como una serie de estudios de cohorte publicados.

En TRITON-TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes, ya sean metabolizadores intermedios o lentos, obtuvo una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro vascular) o trombosis del stent comparados con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohorte (Simon), se observó un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares únicamente en metabolizadores lentos, en comparación con metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y un estudio de cohorte (Trenk), no se observó incremento en la tasa de eventos basándose en el perfil del metabolizador.

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

#### Población especial

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel en estas poblaciones especiales.

**Sexo:** En un pequeño estudio en que se compararon hombres y mujeres se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. En un estudio clínico controlado de gran tamaño (clopidogrel vs. ácido acetilsalicílico en pacientes en riesgo

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

de eventos isquémicos: CAPRIE), la incidencia de eventos del resultado clínico, otros eventos adversos clínicos y anormalidad de los parámetros de laboratorio clínico fue similar en hombres y mujeres.

*Ancianos:* En los voluntarios ancianos ( $\geq 75$  años) comparados con voluntarios sanos jóvenes no hubo diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No se necesita hacer ajustes a la dosificación en los ancianos.

*Niños:* No hay información disponible.

*Deterioro de la función hepática:* Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día, durante 10 días en pacientes con deterioro grave de la función hepática, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de sangría también fue similar en los dos grupos.

*Deterioro de la función renal:* Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día, en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina de 5 a 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 sangría fue similar a la de voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel al día.

*Origen étnico:* La prevalencia de alelos de CYP2C19 que dan lugar a metabolismo intermedio y deficiente de CYP2C19 difiere de acuerdo con el origen étnico (véase farmacogenética, sección de Acción Farmacológica). En la bibliografía se dispone de pocos datos sobre poblaciones asiáticas que permitan valorar la implicación clínica de determinar el genotipo de esta CYP sobre los eventos del resultado clínico.

## **6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

### **6.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

Manitol

Celulosa Microcristalina (bajo contenido de agua 90um)

Macrogol 6000

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

Aceite Hidrogenado de Castor

#### **Revestimiento:**

Polvo para suspensión de revestimiento (tipo Opadry 32k14834) \*\*

Cera de Carnauba

Solvente de revestimiento eliminado durante la fabricación:

Agua Purificada

Masa de la película de revestimiento del comprimido

### **6.2 INCOMPATIBILIDADES**

No son relevantes

### **6.3 FECHA DE EXPIRACIÓN**

Plavix 75 mg: 36 meses.

<b>SANOFI</b>	<b>INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA</b>
---------------	---------------------------------

Plavix 300 mg: 36 meses.

#### **6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO**

Almacénese a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la humedad y la luz.

#### **6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Blister Blister Aluminio / Aluminio (PA/ALUMINIO/PVC).

Plavix 75mg: Caja x 4 x 14 x 28 tabletas. Muestra médica x 2 y 14 tabletas.

Plavix 300mg: Caja x 4, x 30, x 100 tabletas. Muestra médica x 1 y, x 2 tabletas.

#### **6.6 INFORMACION DE REGISTROS SANITARIOS:**

##### **PLAVIX 75mg:**

**REGISTRO SANITARIO N°:** INVIMA 2008 M-011829 R-1.

##### **PLAVIX 300 mg:**

**REGISTRO SANITARIO N°:** INVIMA 2008M-0008621.

#### **REFERENCIA**

Versión actualizada CCDS V23+CCDS 24+CCDS v25+CCDS v26

Revisión Mayo 2020.

LRC Decision CCDS V27 dated 12-Mar-2020. Revisión 13/07/2021

Clopidogrel\_CCDSv28\_DAPT TIA\_minor IS\_ 21Jan2021. Revisión 13/07/2021

Clopidogrel\_CCDSv29\_ 03Jun2021. Revisión 13/07/2021

Clopidogrel\_CCDSv30\_ 24Jun2021

Clopidogrel\_CCDSv31\_ 14Oct2021

Clopidogrel\_CCDSv32\_ 17Feb2022

#### **REVISIÓN LOCAL**

24/10/2024