



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

CLOPIDOGREL en fibrilación auricular

Nombres comerciales y presentación	Iscover[®] (Bristol Myers Squibb) Plavix[®] (Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb) 75 mg, 28 comprimidos (21,04 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa y aceite de ricino hidrogenado
Condiciones de dispensación	Receta médica. Visado de inspección
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de nueva indicación	Septiembre 2011
Fecha de evaluación	Mayo 2012
Grupo terapéutico	B01AC04

INDICACIONES¹

Nueva indicación evaluada en este informe: clopidogrel en combinación con AAS está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) 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.

Indicaciones anteriores: prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que hayan sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio, un infarto cerebral o que padecen enfermedad arterial periférica establecida; o pacientes adultos que presenten un síndrome coronario agudo.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Clopidogrel es un profármaco, siendo su metabolito activo el causante de la inhibición irreversible de la agregación plaquetaria, que sucede por la inhibición selectiva de la unión del adenosindifosfato a su receptor plaquetario P2Y12, bloqueando la vía de activación de la glucoproteína IIb/IIIa.

Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas 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.

FARMACOCINÉTICA¹

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración oral. Su absorción es de al menos el 50%.

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen en una alta proporción y de forma reversible a proteínas plasmáticas (98% y 94%, respectivamente).

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas que

conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% del compuesto circulante en plasma, que es inactivo) y otra mediada por el citocromo P450.

El metabolito activo, un derivado tiol, se forma por oxidación de clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel e hidrólisis subsiguiente. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo la agregación plaquetaria.

La Cmax del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel que tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La Cmax aparece aproximadamente de 30 a 60 min después de la administración.

Clopidogrel se excreta, aproximadamente, en un 50% por orina y en un 46% por vía fecal. La vida media es de aproximadamente 6 h. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 h.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg por vía oral, con o sin alimentos. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 h siguientes a la hora habitual de la toma: se recomienda tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento habitual.

- Después de 12 h siguientes a la hora habitual de la toma: se recomienda tomar la siguiente dosis en el momento programado y no doblar la dosis.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁸

Clopidogrel asociado a AAS para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con FA fue estudiado dentro del programa ACTIVE (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) que engloba tres ensayos clínicos: ACTIVE-A, ACTIVE-W y ACTIVE-I².

En el ensayo **ACTIVE-I** se estudia el efecto de irbesartán en la reducción de eventos vasculares en pacientes con FA y al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares². En el ensayo ACTIVE-W se incluyeron aquellos pacientes con FA y con al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares que eran candidatos a recibir AVK; mientras que **los pacientes que no eran candidatos a recibir AVK fueron incluidos en el estudio ACTIVE-A**². En relación al estudio ACTIVE-A, las razones por las cuales los pacientes no eran candidatos a recibir AVK y, por tanto, eran candidatos a ser incluidos en este estudio fueron:

alto riesgo de sangrado (22,9%), preferencia del paciente (26,0%) o según juicio médico (49,7%).

El estudio **ACTIVE-W**³ fue un estudio de no inferioridad donde se comparó el efecto de clopidogrel 75 mg/día asociado a AAS 75-100 mg/día frente a un AVK. Tras una mediana de seguimiento de 1,28 años, el estudio fue interrumpido prematuramente al mostrarse una clara **superioridad del AVK frente a la asociación de clopidogrel y AAS en prevención de eventos vasculares graves**, con una reducción del riesgo de ictus del 42% respecto a clopidogrel asociado a AAS².

El estudio **ACTIVE-A**⁴ (estudio pivotal para la indicación a evaluar) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional donde se comparó el efecto de clopidogrel 75 mg/día asociado a AAS 75-100 mg/día frente a AAS 75-100 mg/día en 7.554 pacientes (grupo clopidogrel+AAS: 3.772 pacientes vs. placebo+AAS: 3.782 pacientes). La edad media de los pacientes incluidos fue de 71 años (58,2% hombres), con una mediana del riesgo tromboembólico moderado (puntuación media en la escala CHADS₂ de 2 puntos, un 70% de los pacientes tenían un CHADS₂ de 1-2 puntos). Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, 832 pacientes en el grupo clopidogrel+AAS sufren un evento vascular grave (6,8% por año), definido como ictus, embolismo sistémico que no afecta al SNC, infarto de miocardio o muerte por cualquier causa vascular (variable primaria de eficacia), frente a 924 pacientes en el grupo AAS+placebo (7,6% por año) (RR=0,89; IC95%: de 0,81 a 0,98; p=0,01). Esta disminución en el riesgo de eventos vasculares graves fue debida, principalmente, a la reducción de ictus [grupo clopidogrel+AAS: 296 eventos (2,4% por año); grupo AAS: 408 eventos (3,3% por año); RR=0,72; IC95% de 0,62 a 0,83; p<0,001]. Dentro de los objetivos secundarios también se valoraron la ocurrencia de embolismo sistémico que no afecta al SNC, infarto de miocardio, muerte por causas vasculares y muerte por todas las causas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Según el análisis por subgrupos parece que el beneficio de clopidogrel+AAS es mayor en el grupo de pacientes de 65-74 años, sin que se observaran diferencias en los otros rangos de edad.

Aunque en el estudio ACTIVE-A se encontró una mayor eficacia de clopidogrel+AAS frente a AAS, en estudios como el MATCH⁵, el CHARISMA⁶ o, más recientemente, el SPS3⁷ donde se analizó la eficacia de clopidogrel+AAS frente a clopidogrel o frente a AAS en pacientes con ACV (MATCH y SPS3) y frente a AAS en pacientes con riesgo de eventos aterotrombóticos (CHARISMA), respectivamente, se encontró que la combinación de clopidogrel y AAS

aumentó el riesgo de hemorragias mayores sin acompañarse de un beneficio en cuanto a eficacia.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

La hemorragia, en diferentes localizaciones y de diferentes niveles de gravedad, fue la reacción adversa (RAM) más frecuentemente notificada, tanto en el ensayo ACTIVE-A y otros ensayos clínicos (CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT -ensayos clínicos para la evaluación de la eficacia y seguridad de otras indicaciones del clopidogrel no evaluadas en este informe-) como durante la experiencia post-comercialización.

El porcentaje de hemorragias (tanto hemorragia mayor como menor) descrito en el ensayo ACTIVE-A³ fue mayor y estadísticamente significativo en el grupo clopidogrel+AAS frente al grupo AAS:

- **Hemorragia mayor:** grupo clopidogrel+AAS= 251 hemorragias (2,0% por año) vs. grupo AAS= 162 hemorragias (1,3% por año)
- **Hemorragia menor:** grupo clopidogrel+AAS= 408 hemorragias (3,5% por año) vs. grupo AAS= 175 hemorragias (1,4% por año).

Según datos disponibles en la ficha técnica¹, otras RAM notificadas no relacionadas con hemorragias fueron (según frecuencia):

- **Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$):** diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
- **Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$):** trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, cefalea, parestesias, mareo, úlcera gástrica y duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia, rash, prurito, hematuria, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.
- **Raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$):** neutropenia, vértigo.
- **Muy raras ($< 0,01\%$):** púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia, enfermedad del suero, reacciones anafilácticas, alucinaciones, confusión, alteraciones del gusto, vasculitis, hipotensión, broncoespasmo, pneumonitis intersticial, pancreatitis, colitis, estomatitis, insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, dermatitis bullosa, angioedema, rash eritematoso, urticaria, eczema, liquen plano, artritis, artralgia, mialgia, glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica, fiebre.

Precauciones¹

- **Hemorragia y trastornos hematológicos:** debido al riesgo de hemorragia y de RAM 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. Clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia.

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.

- **Infarto cerebral isquémico reciente:** no se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.
- **Citocromo CYP2C19:** en pacientes *metabolizadores lentos* del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a su metabolito activo y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria.
- **Excipientes:** estos medicamentos contienen lactosa y aceite de ricino hidrogenado. 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. El aceite de ricino hidrogenado puede producir molestias de estómago y diarrea.

Interacciones con alimentos y medicamentos¹

Fármacos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia y que, por tanto, deben administrarse con precaución: anticoagulantes orales (no se recomienda la administración concomitante), inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban), AAS, heparina, AINE (incluidos inhibidores de la COX-2) y fármacos trombolíticos.

Otras interacciones

- **Inhibidores del CYP2C19:** sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel, disminuyendo su eficacia. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se desaconseja el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol).
- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP):** el tratamiento concomitante de clopidogrel con IBP

se ha asociado a una posible disminución en la eficacia de clopidogrel. En estudios clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de la interacción entre clopidogrel y omeprazol/esomeprazol en términos de eventos cardiovasculares graves. Como precaución se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol⁸.

Los pacientes en tratamiento concomitante con AINE y antiagregante son candidatos a recibir gastroprotección. En el estudio ACTIVE-A no se muestran los datos sobre el tratamiento antiulceroso utilizado.

Precauciones y uso en situaciones especiales¹

- *Población pediátrica*: la eficacia de clopidogrel en población pediátrica es limitada. Por tanto, clopidogrel no debe utilizarse en niños.
- *Insuficiencia renal*: la experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada. Por tanto, clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- *Insuficiencia hepática*: la experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes.
- *Embarazo*: no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo. Como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.
- *Lactancia*: se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Como medida preventiva, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: dabigatrán, rivaroxabán.

1. Eficacia. En el estudio ACTIVE-A⁴, la combinación de clopidogrel+AAS se asoció a una mayor disminución en los eventos vasculares graves que AAS pero del mismo orden que el aumento del riesgo de sangrado mayor. Esta disminución en los eventos vasculares graves fue a expensas, principalmente, de la disminución de ictus.

No se encuentran disponibles comparaciones directas frente a dabigatrán o rivaroxabán.

Conclusión: no concluyente.

2. Seguridad. El principal problema asociado a la terapia anticoagulante y antiagregante es el riesgo de hemorragias.

El porcentaje de hemorragias encontrado en el grupo clopidogrel+AAS en los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A fue mayor que el encontrado en los grupos AVK y AAS, a pesar de que los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos de los ensayos^{3,4}.

En comparaciones indirectas frente a dabigatrán, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias intracraneales o extracraneales⁹. No existen datos comparativos en hemorragias en otras localizaciones. No obstante, según los últimos datos publicados, dabigatrán se ha asociado a un mayor riesgo de eventos agudos coronarios comparado con warfarina, enoxaparina o placebo¹⁰.

No existen publicados datos sobre comparaciones entre rivaroxabán y clopidogrel+AAS.

(Ver anexo Tabla de seguridad comparada).

Conclusión: no concluyente.

3. Pauta. Clopidogrel se administra en dosis única diaria y se debe administrar junto con AAS, también en dosis única diaria.

Dabigatrán tiene una posología de dos comprimidos al día, dividido en dos tomas, lo que podría ser una desventaja para la adherencia del paciente al tratamiento; al contrario que ocurre con rivaroxabán que se administra en dosis única diaria.

Conclusión: superior frente a dabigatrán; similar a rivaroxabán.

4. Coste:

El coste incremental del dabigatrán y rivaroxabán frente a la combinación de clopidogrel + AAS es de 904,68 € y 813,52 €, respectivamente.

Tabla: Coste tratamiento/día, coste del tratamiento anual y coste incremental de la combinación de clopidogrel + AAS frente a dabigatrán y rivaroxabán en monoterapia.

	Combinación evaluada		Comparadores	
	Clopidogrel	AAS	Rivaroxabán	Dabigatrán
	Plavix® 75 mg* Iscover® 75 mg*	AAS 100 mg*	Xarelto® 20 mg*	Pradaxa® 150 mg*
Precio envase**	21,04 €	1,45 €	84,80 €	98,35 €
Precio unitario	0,75 €	0,05 €	3,03 €	1,64 €
Posología	75 mg/24h	100 mg/24h	20 mg/24h	150 mg/12h
Coste tratamiento día		0,80 €	3,03 €	3,28 €
Coste tratamiento anual		291,91 €	1.105,43 €	1.196,59 €
Coste incremental anual de la combinación de clopidogrel + AAS frente al comparador de referencia		-813,52 € frente a rivaroxabán -904,68 € frente a dabigatrán	Comparador de referencia	Comparador de referencia

*AAS: envase de 30 comprimidos; Plavix® y Iscover®: envase de 28 comprimidos; rivaroxabán: envase de 28 comprimidos; dabigatrán: envase de 60 comprimidos

**PVP + IVA consultado en BOT PLUS, 9 de octubre 2012

Conclusión: menor respecto a dabigatrán y rivaroxabán.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA es una arritmia cardíaca frecuente, cuya prevalencia aumenta con la edad (la edad media de pacientes con FA es de 75 años, edad superior a la edad media de los pacientes incluidos normalmente en los ensayos clínicos). La FA es la causa más frecuente de accidentes cerebrovasculares y cardioembólicos, y es un factor de riesgo de isquemia cerebral. Los estudios prospectivos demostraron que la edad, la hipertensión, los accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios previos, la diabetes, y el sexo femenino son factores predictivos independientes de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con FA¹¹.

Los anticoagulantes orales y los antiagregantes plaquetarios reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con FA¹¹.

Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una

puntuación CHADS₂ ≥ 2, mientras que en pacientes con una puntuación CHADS₂ < 2, la decisión terapéutica debe individualizarse¹². No existen en la actualidad datos concluyentes de estudios aleatorizados que permitan concluir que la anticoagulación presente una relación beneficio/riesgo superior a la antiagregación con AAS o con AAS y clopidogrel en pacientes con CHADS₂ < 2¹².

Recientemente se han autorizado dabigatrán y rivaroxabán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo, que también pueden ser una alternativa a AVK en pacientes que no son elegibles para el tratamiento con éstos¹². No existen datos comparativos directos entre dabigatrán o rivaroxabán y clopidogrel+AAS.

En pacientes con FA no candidatos a tratamiento con AVK y al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares, clopidogrel asociado a AAS fue más eficaz que AAS en la prevención de eventos vasculares graves, siendo este hecho debido principalmente a la reducción del riesgo de ictus⁴. El grupo de edad que más beneficio mostró fueron los pacientes de entre 65-74 años, edad inferior a la media de edad de los pacientes que serían candidatos a este tratamiento. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio pivotal tenían un riesgo moderado-bajo de eventos tromboembólicos (CHADS₂ ≤ 2 puntos). En cuanto a seguridad, la combinación de clopidogrel y AAS estuvo asociada a un mayor riesgo de hemorragia comparado con AAS, estadísticamente significativo y clínicamente relevante⁴.

A la vista de lo anteriormente expuesto, clopidogrel+AAS podría tener un lugar en terapéutica en aquellos pacientes que no sean candidatos a tratamiento con AVK, con moderado riesgo de eventos tromboembólicos según escala CHADS₂ y bajo riesgo de sangrado, sin poder posicionar dicha asociación en relación a los nuevos anticoagulantes dabigatrán y rivaroxabán.

CONCLUSIONES

Clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) se ha autorizado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) 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.

No hay disponibles comparaciones directas frente a los nuevos anticoagulantes orales dabigatrán o

rivaroxabán. En pacientes con FA no candidatos a tratamiento con AVK y al menos un factor de riesgo de acontecimientos vasculares, clopidogrel asociado a AAS fue más eficaz que AAS en la prevención de eventos vasculares graves, siendo este hecho debido principalmente a la reducción del riesgo de ictus.

El principal problema de seguridad asociado a la terapia anticoagulante y antiagregante es el riesgo de hemorragias. El porcentaje de hemorragias encontrado en el grupo clopidogrel+AAS en los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A fue mayor que el encontrado en los grupos AVK y AAS,

respectivamente, a pesar de que los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos de los ensayos.

Tanto dabigatrán, rivaroxabán como clopidogrel en combinación con AAS podrían ser una alternativa en pacientes con fibrilación auricular que no sean candidatos a tratamiento con AVK. No hay datos de comparaciones directas que avalen la eficacia y la seguridad de clopidogrel en combinación con AAS frente a dabigatrán y rivaroxabán.

FRASE RESUMEN: Sin datos comparativos, no valorable frente a los nuevos anticoagulantes orales.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”



La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica Iscover® y Plavix®. Laboratorios Bristol Myers Squibb Pharma Eeig y Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb Snc. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Consultado: mayo de 2012.
2. Plavix-H-C-174-II-91: EPAR-Assessment Report-Variation. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000174/WC500104666.pdf
3. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.
4. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
7. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Ref: 2010/04. 26 de abril de 2010.
9. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2010 Dec;104(6):1106-15.
10. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (5): 397-402.
11. Aguilar M, Hart R, Pearce L. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni de accidente isquémico transitorio (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 4. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V2/18122012. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf Consultado: diciembre de 2012.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Tabla. Datos de seguridad comparada de clopidogrel frente a AAS.

		Clopidogrel		AAS
		ACTIVE-A ⁴ n=3.772	ACTIVE-W ³ n=3.335	ACTIVE-A ⁴ N=3.782
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	RAM (hemorragias mayores)	251 (2,0% por año)	101 (2,42% por año)	162 (1,3% por año)
	RAM graves (hemorragias graves)	190 (1,5% por año)	71 (1,7% por año)	122 (1,0% por año)
	Muertes (hemorragia fatal)	42 (0,3% por año)	7 (0,17% por año)	27 (0,2% por año)
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM	No disponible	No disponible	No disponible
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	NO. Uso no recomendado en niños < 18 años		Contraindicado en niños < 16 años con procesos febriles, gripe o varicela
	Ancianos (SI/NO)	SI. No ajuste de dosis		No información
	Embarazo (SI/NO)	Categoría B		Categoría C Contraindicado en 3er trimestre
	Lactancia (SI/NO)	No. Se recomienda suspender lactancia materna		Uso ocasional: no interrumpir lactancia Uso regular o a altas dosis: interrumpir lactancia
	Insuficiencia renal	Datos limitados		Precaución en IR Contraindicado en IR grave
	Insuficiencia hepática	Datos limitados. Contraindicado en IH grave		Precaución en IH Contraindicado en IH grave
INTERACCIONES		Anticoagulantes orales Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa Ácido acetilsalicílico Heparina Trombolíticos AINE Inhibidores del CYP2C19 Inhibidores de la bomba de protones		Metotrexato Ibuprofeno Anticoagulantes, trombolíticos y otros inhibidores de la agregación plaquetaria AINE ISRS Digoxina Insulina y sulfonilureas Diuréticos Corticoides sistémicos IECA y ARA II Ácido valproico Alcohol Uricosúricos Beta-bloqueantes Ciclosporina Vancomicina Interferón alfa Litio Antiácidos Barbitúricos Zidovudina Fenitoina
EFFECTO DE CLASE		Hemorragia		Hemorragia
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		No datos		No datos
PLAN DE RIESGOS		No		No