



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO  
SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Nueva asociación  
Nombre comercial y presentaciones

**CLOPIDOGREL/ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**  
DUOPLAVIN® (Sanofi Pharma)  
DUOCOVER® (Bristol-Myers Squibb)  
75/100 mg 28 comprimidos recubiertos (22,85 €)

Excipientes de declaración obligatoria  
Condiciones de dispensación  
Fecha de evaluación  
Fecha de comercialización  
Procedimiento de autorización:  
Grupo terapéutico

Lactosa, aceite de ricino hidrogenado  
Receta médica. Visado de inspección.  
Noviembre 2011  
Noviembre 2010  
Centralizado  
B01AC30 - inhibidores de la agregación plaquetaria,  
excluida la heparina

**COMPOSICIÓN<sup>1</sup>**

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel y 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos **que ya están tomando** clopidogrel y AAS.

Es una asociación a dosis fijas de clopidogrel/AAS para el tratamiento de continuación en:

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

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo, y debido a que contiene AAS, su uso también está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales.
- Insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Clopidogrel debe metabolizarse a través del citocromo CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de

renovación de las mismas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa lo que conlleva la inhibición de la generación de tromboxano A2, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto permanece durante la vida de las plaquetas.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La asociación a dosis fijas de clopidogrel/AAS se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado. Se debe administrar como dosis única de 75 mg/100mg (1 comprimido) al día, con o sin alimentos.

- En pacientes con SCASEST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos de ensayos clínicos apoyan su utilización **hasta 12 meses** y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.
- En pacientes con IAMCEST: El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos **cuatro semanas**. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas.

Si se olvida una dosis:

- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
- Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y nunca deben tomar la dosis perdida.

### **EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD<sup>1,2</sup>**

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel + AAS, administrados concomitantemente por separado, en 3 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 61.900 pacientes; en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT se comparaba clopidogrel + AAS frente a AAS sola. Basándose en estos ensayos, clopidogrel en combinación con AAS fue autorizado para las indicaciones que ahora tiene esta nueva combinación a dosis fijas.

El dossier de autorización de esta combinación a dosis fijas se basa en estudios de bioequivalencia.

#### **Bioequivalencia**

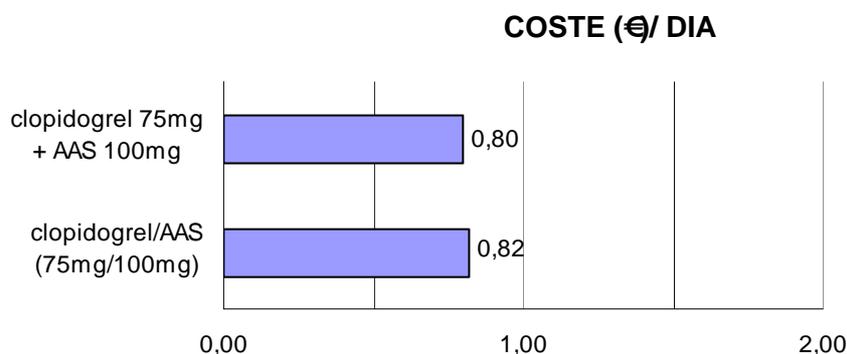
Los únicos estudios clínicos llevados a cabo con la combinación a dosis fijas son los tres estudios de bioequivalencia de dicha combinación comparada con la administración de ambos medicamentos por separado.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considera que la combinación a dosis fijas de clopidogrel 75 mg y AAS 100 mg es bioequivalente a los comprimidos con la misma dosis administrados separadamente.

#### **PAUTA**

No se ha realizado ningún estudio que valore la mejora en el cumplimiento terapéutico ni la preferencia del paciente por la asociación a dosis fijas o por la administración de ambos fármacos por separado. La combinación a dosis fijas podría aportar la ventaja de la comodidad posológica, al limitar el número de comprimidos que es necesario tomar.

## COSTE



Fuente: Nomenclator noviembre 2011.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento combinado clopidogrel + AAS para tratar el SCASEST. La duración del mismo es de 12 meses tras el episodio agudo más reciente. A partir de los 12 meses se recomienda el tratamiento con AAS a dosis bajas, suspendiéndose el clopidogrel (a menos que existan otras razones distintas a ésta que aconsejen seguir con la doble antiagregación<sup>3-6</sup>).

El tratamiento combinado clopidogrel + AAS también está indicado en el tratamiento del IAMCEST cuando se haya administrado el tratamiento combinado durante las primeras 24 horas tras el infarto, en cuyo caso habría que continuarlo durante al menos 4 semanas. A partir de ese momento se recomienda la administración de AAS a dosis bajas, a menos que existan otras razones para seguir con la doble antiagregación<sup>3</sup>. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento con la combinación de aspirina y clopidogrel tras el IAMCEST<sup>3,6</sup>. Si el paciente no ha sido tratado con AAS y clopidogrel durante la fase aguda del IAM, la administración concomitante de ambos medicamentos no debería ser iniciada de forma rutinaria<sup>3</sup>.

## CONCLUSIONES

La asociación a dosis fijas de clopidogrel y AAS se ha comercializado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y AAS en:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les 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.

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado de ambos medicamentos están ampliamente establecidas. La autorización de esta asociación a dosis fijas se ha basado en tres estudios de bioequivalencia de la misma frente a la administración de sus componentes por separado.

La ventaja que presenta la asociación a dosis fijas es que permite la administración de ambos fármacos en un solo comprimido. Por otra parte el coste de la asociación es prácticamente el mismo que el de los dos medicamentos por separado.

El grado de aportación de esta nueva asociación es modesto: mayor comodidad posológica por la reducción del número de comprimidos, al mismo coste que la administración de los medicamentos por separado.

**FRASE RESUMEN: Dos principios activos de elección en un único comprimido y al mismo coste.**

**CALIFICACIÓN: “MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA”**



## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica DUOPLAVIN® (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb). Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001143/WC500087025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001143/WC500087025.pdf) [consultado 03-08-2011].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). DuoPlavin. International Nonproprietary Name: clopidogrel / acetylsalicylic acid. EMA/CHMP/196090/2010. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001143/WC500087025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001143/WC500087025.pdf) [consultado 03-08-2011].
3. NICE clinical guideline 48. MI: secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Issue date: May 2007.
4. NICE clinical guideline 94. Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Issue date: March 2010.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011 May 10;123(18):e426-579.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Volkmar F, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. Versión corregida 13/09/2010. Rev Esp Cardiol.2009; 62 :293.e1-e47. Disponible en: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## Otras evaluaciones:

- Aspirine + clopidogrel - Duoplavin®. Une association à doses fixes sans intérêt. Rev Prescrire. 2010; 30(326): 888.

*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 Sanidad y Consumo.
- 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 Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

**ANEXO:  
EVALUACIÓN DE ASOCIACIONES**

Combinaciones de fármacos (A + B) con la misma indicación que sus componentes. Si A y B son fármacos de primera línea o figuran entre los medicamentos recomendados para el tratamiento de la indicación autorizada, se valorará la pertinencia de la combinación.

**¿Hay evidencia de que la combinación aporte ventajas frente a la monoterapia?** La única posible ventaja de la combinación es en cuanto a la conveniencia, aunque hasta el momento no se dispone de ningún estudio que demuestre una mejora en el cumplimiento terapéutico, ni tan siquiera en las preferencias del paciente por una u otra formulación. La teórica ventaja es, por tanto, una suposición.

**¿Consigue mayor eficacia por un efecto aditivo o sinérgico, o se aminoran los efectos secundarios del otro fármaco?** La combinación de doble antiagregación consigue una mayor eficacia por un efecto aditivo.

**¿A y B están considerados como tratamiento de elección en monoterapia? Sí ¿Existen otras opciones? Sí, pero no consideradas de primera línea.**

**¿Es necesaria?** Sí, la doble antiagregación está indicada y es recomendada en determinados grupos de pacientes.

**¿Hay evidencias de que aumente el control de la enfermedad?** Sí.

**¿Debería utilizarse la combinación desde el inicio de tratamiento?** Sí, durante una duración máxima de 1 año (12-3 meses)

**¿Es bioequivalente a los fármacos por separado?** Sí, se dispone de estudios de bioequivalencia (EPAR)

**¿Ambos fármacos son similares farmacocinéticamente?** Sí

**¿Es posible el ajuste de dosis?** No, pero las dosis utilizadas en el tratamiento del síndrome coronario agudo de ambos fármacos es fija: clopidogrel 75mg + AAS 100 mg

**¿El aumento en la dosis de uno de los fármacos implicaría un incremento innecesario del otro fármaco?** No se plantea la posibilidad de aumentar dosis. Las dosis utilizadas en el tratamiento del síndrome coronario agudo de ambos fármacos es fija: clopidogrel 75mg + AAS 100 mg

**¿Puede incrementar los efectos adversos?** Sí, sobre todo a nivel de hemorragias.

**¿Es posible identificar qué fármaco produce los EA?**

**¿Puede inducir o prevenir errores de medicación?** Existe la posibilidad de que la doble antiagregación se prolongue más allá del tiempo recomendado, debido a que los prescriptores no tengan en cuenta suspender el clopidogrel, al ir combinado en un solo comprimido.