



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



CLOPIDOGREL/ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Dos principios activos de elección en un único comprimido
y al mismo coste

Nombre comercial y presentación:

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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa, aceite de ricino hidrogenado
Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección
Fecha de evaluación: Noviembre 2011
Fecha de comercialización: Noviembre 2010
Procedimiento de autorización: Centralizado

La asociación a dosis fijas de clopidogrel 75 mg y ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg 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.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Importante
mejora
terapéutica

MODESTA
MEJORA
TERAPÉUTICA

Aporta en
situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Aragón. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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.

Contraindicaciones¹: hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a antiinflamatorios no esteroideos (AINE); insuficiencia hepática grave; hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal; pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales; insuficiencia renal grave; tercer trimestre del embarazo.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado. Dosis única de 75 mg/100 mg (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^{1,2}

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.

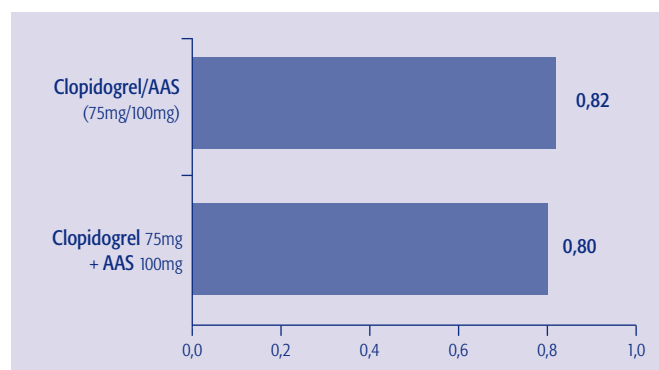
El dossier de autorización de esta combinación a dosis fijas se basa en estudios de **bioequivalencia**. Los únicos estudios clínicos llevados a cabo con la combinación a dosis fijas son los tres estudios de bioequivalencia de dicha combinación comparada con la administración de ambos medicamentos por separado. La 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 TRATAMIENTO (€/DÍA)



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 antiagregación³⁻⁶).

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 antiagregación³. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento con la combinación de aspirina y clopidogrel tras el IAMCEST^{3,6}. 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 rutinaria³.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE CLOPIDOGREL/ÁCIDO ACETILSALICÍLICO en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


KLOPIDOGRELA/AZIDO AZETILSALIZILIKOA

**Lehen aukerako bi printzipio aktibo,
konprimitu bakarrean eta kostu berarekin**

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

DUOPLAVIN® (Sanofi Pharma)

DUOCOVER® (Bristol-Myers Squibb)

75/100 mg 28 konprimitu estali (22,85 €)

Adierazi beharreko eszipientek: Laktosa, errizino-olio hidrogenatua

Medikamentua emateko baldintzak: Medikua errezeta.
Ikuskaritzaren oniritzia

Ebaluazio-data: 2011ko azaroa

Merkaturatze-data: 2010eko azaroa

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

75 mg-ko klopido grela eta 100 mg-ko azido azetilsalizilikoaren (AAS) arteko konbinazioa, dosi finkoetan, lehendik klopido grela eta AAS hartzen ari diren paziente helduetan aterotrombosiak prebenitzeko merkaturatu da, kasu hauetarako:

- ST segmentuaren igoerarik gabeko bihotzeko sindrome akutua (bularreko angina ezegonkorra edo Q uhinik gabeko miokardioko infartu akutua), larruazalean zeharreko ebakuntza koronario baten ondoren stenta jarria duten pazienteak barne.
- ST segmentuaren igoera duen miokardioko infartu akutua duten pazienteak eta terapia tronbolitiko hartzeko egokiak direnak.

Bi botikak konbinatuta egiten den tratamenduaren eraginkortasuna eta segurtasuna oso ondo frogatuta daude. Konbinazio hori dosi finkoetan baimentzeko, bi botikak konbinatuta edo bakoitza bere aldetik erabiltzearen arteko hiru biobaliokidetasun-ikerketak hartu dira oinarri.

Dosi finkoko konbinazioak duen abantaila da bi botikak konprimitu bakarrean har daitezkeela. Bestalde, bi botikak konbinatuta hartzeak eta bakoitza bere aldetik hartzeak ia kostu bera dute.

Apala da konbinazio berri honek dakarren abantaila: botika hartzea erosoagoa da konprimitu gutxiago hartu behar direlako, botika bakoitza bere aldetik hartzeak duen kostu berarekin.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

**HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKO
APALA**

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Aragoiko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Aterotrombosiak prebenitzen ditu, **lehendik** klopidogrela eta AAS **hartzen ari diren** paziente helduetan.

Klopidogrela/AAS konbinazioa da, dosi finkoetan, jarraipen-tratamenduan erabiltzeko honako kasu hauetan:

- ST segmentuaren igoerarik gabeko bihotzeko sindrome akutua (STIGBSA) (bularreko angina ezegonkorra edo Q uhinik gabeko miokardioko infartu akutua), larruzalean zeharreko ebakuntza koronario baten ondoren stenta jarria duten pazienteak barne.
- ST segmentuaren igoera duen miokardioko infartu akutua (STIMIA) duten pazienteak eta terapia tronbolitikoa hartzeko egokiak direnak.

Kontraindikazioak¹: printzipio aktiboekiko edo eszipienteren batekiko nahiz antiinflamatorio ez-esteroideekiko (AIEE) hipersentiberatasuna; gibel-gutxiegitasun larria; odoljario patologiko aktiboa —adibidez, ultzera peptikoa edo garezur barruko odoljarioa—; asma, erinitisa eta sudurreko polipoak dituzten pazienteak; giltzurrun-gutxiegitasun larria; haurdunaldiko hirugarren hiruhilekoa.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Klopidogrela eta AAS bakoitza bere aldetik hartuta egiten den tratamendua hasi ondoren erabiltzen da. Egunean 75 mg/100 mg-ko dosi bakarra (konprimitu bat), elikagaiekin batera edo bakarrik hartuta.

- STIGBSA (bularreko angina ezegonkorra edo Q uhinik gabeko miokardioko infartua) duten pazienteak: ez da modu formalean ezarri tratamenduaren iraupenik egokiena zein den. Proba klinikoetako datuek diote konbinazioa **12 hilabetez** erabil daitekeela gehienez ere, eta 3 hilabetera hauteman da onurarik handiena.
- STIMIA duten pazienteak: lehenengo sintomak agertu eta ahalik eta azkarrena hasi behar da tratamendua, eta gutxienez **lau astean** jarraitu. Horri dagokionez, ez dago ikertuta klopidogrelaren eta AASren konbinazioa lau astean baino gehiagoan erabiltzeak ekar dezakeen onura.

Dosi bat ahaztuz gero:

- Ohiko ordutik 12 ordu baino gutxiago igaro badira: pazienteek berehala hartu behar dute dosia, eta hurrengo dosia ohiko orduan hartu.
- 12 ordu baino gehiago igaro badira: pazienteek ohiko orduan hartu behar dute hurrengo dosia, eta inoiz ez dute hartu behar galdutako dosi hori.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA ETA SEGURTASUNA^{1,2}

Klopidogrela + AAS konbinazioaren eraginkortasuna eta segurtasuna aztertu dira, aldi berean eta bakoitza bere aldetik hartuta, 61.900 paziente baino gehiagorekin eginitako itsu bikoitzeko 3 proba klinikotan. CURE, CLARITY eta COMMIT probetan hauek alderatu dira: klopidogrela + AAS batetik, eta AAS bakarrik hartuta bestetik. Ikerketa horietan oinarrituta, klopidogrela AASrekin konbinatuta erabiltzea baimendu zen, dosi finkoko konbinazio berri horrek gaur egun dituen erabileretarako.

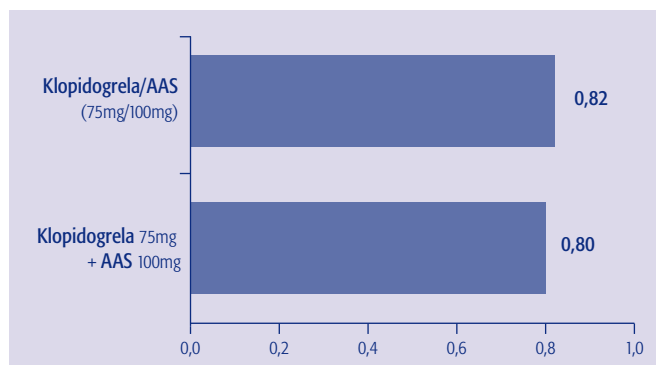
Dosi finkoko konbinazio horri baimena emateko egindako txostena **biobaliokidetasunari** buruzko ikerketetan oinarritzen da. Dosi finkoko konbinazioarekin egin diren proba kliniko bakarrak bi botikak bakoitza bere aldetik hartzeare-

kin alderatuta bien konbinazioak duen biobaliokidetasunari buruz egin diren hiru ikerketak dira. EMA erakundeak dioenez, 75 mg-ko klopidogrelaren eta 100 mg-ko AASren arteko dosi finkoko konbinazioa dosi beretan eta bakoitza bere aldetik harturiko konprimiteuekiko biobaliokidea da.

JARRAIBIDEA

Inongo ikerketak ez du aztertu dosi finkoko konbinazioak edo bi botikak bakoitza bere aldetik hartzeak terapeutika hobeto betetzea ote dakarren edo pazienteek bi aukeretatik zein duten nahiago. Jarraibidea erosoagoa izatea litzateke dosi finkoko konbinazioak lekarkeen abantaila, konprimitu gutxiago hartu behar direlako.

EGUNEKO KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Jarduera klinikoko gidek klopidogrela + AAS konbinatuta erabiltzea gomendatzen dute STIGBSA tratatzeko. Tratamenduaren iraupena 12 hilabetekoa da, azkena izandako agerraldi akutuen ondoren kontaktzen hasita. 12 hilabete horiek igaro ondoren, AASrekin tratatzea gomendatzen da, dosi txikitik, eta klopidogrela kentzea (antiagregatzaile bikoitzarekin jarraitzea gomendatzen duten bestelako arrazoi batzuk egon ezean³⁻⁶).

Klopidogrela + ASS tratamendu konbinatua STIMIA tratatzeko ere erabiltzen da, infartuaren ondorengo lehen 24 orduetan tratamendu konbinatua eman denean; kasu horretan, gutxienez 4 astean jarraitu beharko litzateke tratamendu hori. Hortik aurrera, AAS dosi txikitik hartzea gomendatzen da, antiagregatzaile bikoitzarekin jarraitzeko bestelako arrazoi batzuk egon ezean³. Ez dago zehaztuta aspirina + klopidogrela konbinatuta eginitako tratamenduaren iraupenik egokiena zein den STIMIA izan ostean^{3,6}. Pazienteak ez badu MIaren fase akutuan AASrekin eta klopidogrelarekin tratamendua hartu, ez litzateke ohituraz bi botikak aldi berean ematen hasi beharko³.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE CLOPIDOGREL/ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>