



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO N° 32-2005**

**CLOPIDOGREL 75MG**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Institución Solicitante:	INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS
Medicamento Solicitado:	Clopidogrel 75mg tabletas
Alternativas del PNME 2005:	Clopidogrel 75mg tabletas
Condición (es) clínica (s):	Infarto cerebral
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	75mg/día

Número de casos estimados bimestre: Marzo-Abril 2005: 10

Cantidad solicitada para un bimestre: Marzo-Abril 2005: 300 tab

**II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

Alternativas del PNME 2005: Acido acetilsalicílico 100mg tab

ATC: B01AC04 CLOPIDOGREL

DCI: Clopidogrel

Grupo Terapéutico OMS: 12.6 Antitrombótico

Precio de venta unitario: El Instituto de Ciencias Neurológicas reporta un costo diario de S/.5.90

Fecha de búsqueda bibliográfica: 11 de Noviembre del 2005

Condición clínica evaluada: Infarto cerebral



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- El clopidogrel es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud <sup>1</sup> y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.<sup>2</sup>
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la presentación de 75mg, tiene 11 Registros Sanitarios vigentes a octubre del presente año de acuerdo al siguiente cuadro de distribución:<sup>3</sup>

Fabricante	Nombre Producto	Registro
NORTHIA S.A.C.I.F.I.A	CLOPIDOGREL 75 MG	01 R.S.
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	CLOPIDOGREL 75 MG	01 R.S.
DROG. ESKE S.R.L.	CLOPILET 75 MG	01 R.S.
RPG LIFE SCIENCES LIMITED	CLOPREZ 75 MG	01 R.S.
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	ISCOVER 75mg	01 R.S.
MONTE VERDE S.A.	NABRATIN 75 mg	01 R.S.
PANALAB S.A	PANAGREL 75 mg	01 R.S.
DROG. AQATEC PHARMA S.A.C	PLAGERINE 75 mg	01 R.S.
DR.REDDY'S LABORATORIES LIMITED.	PLAGRIL 75 mg	01 R.S.
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	PLAVIX 75 mg	01 R.S.
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	TRIOSAL 75 mg	01 R.S.

## FARMACOLOGIA

- El adenosín difosfato (ADP) es un importante activador de la agregación plaquetaria y se encuentra en altas concentraciones en los gránulos de éstos elementos formes. El ADP induce la agregación de las plaquetas al activar un receptor específico situado en la superficie externa de la membrana, lo que genera cambios en la concentración intracelular de calcio y la expresión y ensamblaje de receptores para fibrinógeno en la superficie de la plaqueta. El más importante de estos receptores es el complejo



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

glicoproteico IIb/IIIa, y es la vía final común utilizada por todos los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria.<sup>10,11</sup>

- Clopidogrel es una tienopiridina, química y farmacológicamente muy similar a ticlopidina, que actúa modificando selectiva e irreversiblemente el receptor P2 (probablemente P2YAC) para ADP en la superficie de la membrana de la plaqueta, inhibiendo como consecuencia de modo selectivo la unión de ADP a dicho receptor, y por tanto la activación del complejo GP IIb/IIIa mediada por ADP. Aunque es necesaria la biotransformación de clopidogrel para que éste fármaco pueda inhibir la agregación plaquetaria, sólo recientemente se han identificado metabolitos que pueden ser considerados responsables de dicho efecto.<sup>11,12,13</sup>
- La absorción gastrointestinal de clopidogrel es rápida y podría alcanzar al 50% de la dosis administrada. La concentración plasmática pico (C máx) de SR26334 se alcanza en un tiempo (T máx) de una hora. La C máx es lineal en un rango de dosis de clopidogrel de 50 a 150 mg.<sup>14</sup>
- Clopidogrel se metaboliza rápidamente tras su administración, principalmente por esterasas hepáticas (no plasmáticas), a su derivado carboxílico. La vida media de eliminación (t<sub>1/2e</sub>) de este compuesto, que se elimina principalmente por glucuroconjugación, es aproximadamente de 8 horas en voluntarios sanos.<sup>14</sup> Los únicos metabolitos aislados que han mostrado alguna actividad antiagregante son un derivado tiol del metabolito 2-oxo-clopidogrel, y un derivado sulfóxido del metabolito principal.<sup>15</sup> De un modo cuantitativamente menos importante están implicados en el metabolismo de clopidogrel algunos citocromos hepáticos del tipo CYP1, CYP2 y CYP3. No obstante, la participación de estos citocromos es relevante desde el punto de vista de la actividad terapéutica de clopidogrel, ya que los inductores de CYP1A potencian el efecto de clopidogrel, la inhibición o neutralización por anticuerpos específicos de este citocromo conlleva la inhibición de clopidogrel, y la inducción de CYP2B por fenobarbital, que favorece el metabolismo de clopidogrel a otros metabolitos, reduce significativamente su eficacia.<sup>16</sup>
- Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal en los pacientes con Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina 5-15 ml/min) son un 25% menores que en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min). El efecto antiagregante plaquetario es un 25% menor en pacientes con insuficiencia renal severa, pero la prolongación del tiempo de hemorragia es similar en los tres grupos.<sup>17</sup> No hay datos en pacientes con insuficiencia renal frente a controles sanos.



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

- En el Perú se comercializan otros antiagregantes plaquetarios como la aspirina, el dipiridamol y la ticlopidina, a continuación se muestra un cuadro comparativo de la farmacocinética de estos medicamentos.

Fármaco	Aspirina	Dipiridamol	Ticlopidina	Clopidogrel
Mecanismo de acción	Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria	Inhibición de la nucleótido fosfodiesterasa plaquetaria	Inhibición irreversible de la ADP a su receptor	Inhibición irreversible de la ADP a su receptor
Absorción oral	Rápida, extensa		Rápida, extensa >80%	Rápida 50%
Tiempo de eliminación media (h)	0.25 dosis dependiente	10	30-50	8
Efecto de los alimentos	Retrasa la absorción	-	Aumenta biodisponibilidad	Poca modificación de la biodisponibilidad
Unión a proteínas plasmáticas	49%	Elevado	95%	94%
Metabolismo	Hepático por esterasas	Hepático por conjugación	Hepático desde el producto inactivo al activo	Hepático desde el producto inactivo al activo
Metabolitos	Menos activos	Inactivos	Activos	Activos

## SEGURIDAD

- Clopidogrel es un fármaco de categoría B. En animales no hay evidencia de que impida la fertilidad o genere fetotoxicidad. No se han realizado estudios bien controlados en mujeres gestantes.<sup>9</sup> Aunque no se conoce si clopidogrel se excreta por leche materna en humanos, en ratas se ha demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se secretan en la leche, por lo que teóricamente podrían producir efectos adversos en los lactantes.<sup>9</sup>
- En el estudio CAPRIE, Clopidogrel presenta una frecuencia significativamente menor que aspirina de eventos adversos gastrointestinales en conjunto (27.1 vs 29.8), así como dolor abdominal (5.6 vs 7.1), dispepsia (5.2 vs 6.1), estreñimiento (2.3 vs 3.3), gastritis (0.8 vs 1.4) y úlcera (0.7 vs 1.2). La frecuencia de diarrea es significativamente mayor en los pacientes que recibieron clopidogrel (4.5 vs 3.4). La frecuencia de eventos adversos graves gastrointestinales no fue significativamente diferente en los dos grupos (clopidogrel: 3; aspirina: 3.6). Es relevante recordar que los pacientes con úlcera péptica fueron



### "Año de la Infraestructura para la integración"

excluidos del estudio, por lo que estos resultados no deben extrapolarse a pacientes con esas características.<sup>18</sup>

- La incidencia de cualquier trastorno hemorrágico fue similar en ambos grupos (9.3%). En el grupo de clopidogrel, respecto al de aspirina, hubo significativamente menos hemorragias digestivas (2% vs 2.7%), hemorragias digestivas graves (0.5% vs 0.7%) y hospitalizaciones por hemorragia digestiva (0.74% vs 1.08%), pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las hemorragias intracraneales (0.35% vs 0.49%), hemorragias graves (1.4% vs 1.6%) o número de muertes por hemorragias (23% vs 27%). Se estima que se prevendría una hemorragia digestiva por cada 1000 pacientes tratados con clopidogrel en vez de aspirina.<sup>19</sup>
- Con respecto a otros efectos adversos, en el estudio CAPRIE la frecuencia de rash y prurito fue significativamente mayor con clopidogrel que con aspirina (4.2% vs 3.5% y 3.3% vs 1.6% respectivamente), así como la frecuencia de erupciones graves (0.26% vs 0.1%), pero hubo menos trastornos en los test de función hepática en el grupo de clopidogrel (2.97% vs 3.15%). El número de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con funciones del sistema nervioso central (sobre todo cefaleas, mareos, vértigo y depresión) fue similar en el grupo de clopidogrel (22.3%) y en el de aspirina (23.8%). También fue similar el número de pacientes con neutropenia (0.1% vs 0.17%), trombocitopenia (0.26% en ambos grupos) o neutropenias graves (0.04% vs 0.06%); el recuento de neutrófilos fue de 0 en 2 pacientes tratados con clopidogrel, y en ninguno de los tratados con aspirina. La incidencia de efectos adversos graves también fue similar en ambos grupos (0.6% vs 0.4%).<sup>18</sup>

## EFICACIA CLINICA

- Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego multicéntrico, compara el efecto de 75 mg/día de clopidogrel frente a 325 mg/día de aspirina en la prevención secundaria de eventos isquémicos graves en pacientes de riesgo. El objetivo primario de este estudio CAPRIE fue comparar la eficacia de clopidogrel frente a aspirina en la prevención de la aparición de ictus isquémico y/o IM y/o muerte por enfermedad vascular, en pacientes que antes de la aleatorización hubiesen presentado ictus isquémico (incluyendo infarto retiniano y lacunar) reciente (1 semana-6 meses), IM reciente (35 días) o arteriopatía periférica aterosclerótica sintomática (claudicación intermitente *junto con* presión arterial sistólica tobillo/brazo <0.85 o *bien* antecedentes de claudicación y amputación o cirugía correctora). Se



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

excluyeron del ensayo a pacientes con diversas características, entre las que destacan edad < 21 años, déficit cerebral grave, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia renal o hepática grave, y trastornos hemostásicos, hemorrágicos o hematológicos. Un total de 19.185 pacientes, 72% varones, con una edad media de 62.5 años, fueron tratados con 75 mg de clopidogrel o 325 mg de aspirina al día. La duración del estudio fue de 1-3 años, con un período medio de seguimiento por paciente de 1.9 años. El análisis principal fue la comparación por intención de tratar, no ajustada, basada en la primera aparición de cualquiera de las tres variables antes señaladas: ictus isquémico, IM o muerte por enfermedad vascular. En el grupo tratado con aspirina se produjeron 1021 de estos primeros episodios evaluados, el 31.4% mortales, y 939 en el grupo de clopidogrel, el 32.8% mortales. En conjunto, los pacientes que recibieron clopidogrel presentaron un riesgo anual de primeros eventos isquémicos de un 5.3%, mientras que en el grupo tratado con aspirina este riesgo fue de un 5.8%, lo que equivale a una reducción relativa de riesgo (RRR) de un 8.7% favorable a clopidogrel (CI 95% = 0.3-16.5%,  $p = 0.043$ ). En este estudio se realizó también un análisis por separado de lo ocurrido con cada uno de los tres grupos de pacientes correspondientes a los tres criterios de inclusión. Este análisis sugería que los pacientes reclutados por presentar arteriopatía periférica se beneficiarían claramente de la utilización de clopidogrel en vez de aspirina (RRR favorable a clopidogrel de 23.8%,  $p = 0.003$ ); también se beneficiarían, aunque la diferencia de riesgo en este caso no es estadísticamente significativa, los pacientes con ictus isquémico (RRR = 7.3% favorable a clopidogrel), mientras que los pacientes con IM se beneficiarían más (aunque tampoco de modo estadísticamente significativo) si recibiesen aspirina (RRR para clopidogrel respecto a aspirina = -3.7%). Debido a que este estudio no fue diseñado para calcular la eficacia de los subgrupos por separado, no está claro si las diferencias en lo que respecta a RRR entre los diferentes grupos de inclusión son reales o resultados al azar.<sup>18</sup>

- Los revisores de la colaboración Cochrane realizaron una revisión fue determinar la efectividad y seguridad de derivados de la tienopiridina (ticlopidina y clopidogrel) versus la aspirina para la prevención de eventos vasculares serios (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM) o la muerte vascular) en pacientes de riesgo alto de sufrir tales eventos, y específicamente en pacientes con un AIT o accidente. En esta revisión incluyen cuatro ensayos que involucran un total de 22,656 pacientes de alto riesgo vascular. Los ensayos fueron de calidad alta y comparables. La aspirina se comparó con ticlopidina en tres ensayos (3471 pacientes) y con clopidogrel en un ensayo (19,185 pacientes). La asignación a tienopiridina se asoció con una modesta, aunque estadísticamente significativa, reducción en las *odds* de un evento vascular serio (12.0% *versus* 13.0%;



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

OR: 0.91, IC del 95%: 0.84 a 0.98; 2p = 0.01), lo que corresponde a la anulación de 11 (IC del 95%: 2 a 19) eventos vasculares serios por cada 1000 pacientes tratados durante aproximadamente dos años. Había también una reducción en los accidentes cerebrovasculares (5.7% *versus* 6.4%; OR: 0.88, IC del 95%: 0.79 a 0.98; 7 [IC del 95%:1 a 13] accidentes cerebrovasculares evitados por cada 1000 pacientes tratados durante dos años). Comparadas con la aspirina, las tienopiridinas produjeron una reducción significativa en las *odds* de hemorragia gastrointestinal y otros trastornos gastrointestinales altos, pero un aumento significativo en las *odds* de erupciones cutáneas y de diarrea. Sin embargo, el aumento de las *odds* para erupciones cutáneas y diarrea fueron mayores para la ticlopidina que para el clopidogrel. La asignación a la ticlopidina, pero no al clopidogrel, se asocia con un aumento significativo en las *odds* de neutropenia (2.3% vs 0.8%; OR: 2.7, IC del 95%: 1.5 a 4.8). Los autores concluyen que los derivados de la tienopiridina son modestamente, pero significativamente, más eficaces que la aspirina para prevenir los eventos vasculares serios en pacientes de alto riesgo (y específicamente en pacientes con AIT/accidentes cerebrovasculares isquémicos), pero hay incertidumbre sobre el tamaño del beneficio adicional.<sup>20</sup>

- El metaanálisis realizado por el grupo Bandolera concluyen que los otros antiagregantes plaquetarios ticlopidina y clopidogrel impiden unos pocos eventos vasculares mas que la aspirina (NNT 92), a un coste de mayor número de reacciones adversas y las implicaciones de los costes son significativas.

		<u>Eventos Vasculares Porceturales</u>		-
<u>Antiagregantes o combinación</u>	<u>Número de ensayos</u>	<u>Antiagregantes</u>	<u>Aspirina</u>	<u>Reducción porcentual de odds</u>
Aspirina + dipiridamol	25	11.8	12.4	6
Dipiridamol	3	16.7	16.5	-2
Ticlopidina	4	21.1	23.2	12
Clopidogrel	1	10.1	11.1	10

**COSTOS DE CLOPIDOGREL EN COMPARACION CON ASPIRINA**



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



### *"Año de la Infraestructura para la integración"*

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de CLOPIDOGREL se tiene que:
  - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
    - La dosificación de clopidogrel para el tratamiento de prevención secundaria de infarto cerebral es de 75mg/día.
    - En la presentación de 75mg el costo por tableta es de S/. 6.50 lo que haría un costo mensual de S/ 195.0<sup>1</sup>
    - La dosificación de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de infarto cerebral es de 325mg/d. El costo de la presentación de 500mg por tableta es de S/.0.03, lo que haría un costo mensual de S/0.90.<sup>2</sup>
    - La diferencia de costo mensual entre ambas presentaciones sería de S/194.10 por paciente.
  - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 10
  - Coste estimado anual: El coste del tratamiento anual con clopidogrel sería de S/. 2,372.00 por paciente y el coste de tratamiento con aspirina de S/. 10.95 por paciente.

### **III. CONCLUSIONES**

- A. Clopidogrel es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene 11 registros sanitarios vigentes en la presentación de 75mg.
- B. Clopidogrel es un medicamento que es efectivo para la profilaxis secundaria en la reducción de incidencia de accidentes cerebrovasculares, y en comparación a aspirina es aparentemente un poco más eficaz que esta, pero aun no existe certeza del impacto de este régimen
- C. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Clopidogrel de 750mg, tabletas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto de Ciencias Neurológicas no se encuentra justificado para el tratamiento del infarto cerebral

<sup>1</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas. Convocatoria LP.1-2005/IECN-B <sup>21</sup>

<sup>2</sup> Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE.. DISA III Lima Norte. Convocatoria ADS.6-2005/DISA III LIMA NORTE. <sup>21</sup>



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**IV. BIBLIOGRAFIA:**

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. Clopidogrel. Micromedex. Accesado Noviembre 2005.
10. Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. J Biol Chem 1998; 273:2030-4
11. Messmore H, Jeske W, Whermacher W, Coyne E. Antiplatelet agents: current drugs and future trends. Hematol Oncol Clin North Am - 01-FEB-2005; 19(1): 87-117.
12. Savi P, Heilmann E, Nurden P. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADPdependent activation pathway of human platelets. Clin Appl Thromb Hemost 1996; 2:35-42.
13. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemost. 2000; 84:891-6.
14. Caplain H, Donat F, Gaud C, necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. Semin Thromb Hemost 1999; 25(S2): 25-8.
15. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemos 2000; 84:891-6
16. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. Thromb Haemost 1994; 72:313-7.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

17. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel. Drugs 2000; 60:347-77.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin inpatients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-39.
19. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopiridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high-risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. Stroke 2000; 31:1779-84.
20. La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
21. Sistema Electrónico de Contrataciones y Adquisiciones del Estado SEACE. Accesado en noviembre 2005 en: [http://www.seace.gob.pe/default.asp?\\_pageid\\_=3&\\_contentid\\_=10](http://www.seace.gob.pe/default.asp?_pageid_=3&_contentid_=10).
22. Bandolera. Aspirina de pacientes de alto riesgo. Accesado en noviembre del 2005. <http://www.infodoctor.org/bandolera/b108s-2.html>

Lima 30 de diciembre del 2005



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



*"Año de la Infraestructura para la integración"*

**SVL/SRR/srr**