

Bristol-Myers Squibb

000740 24.01.08 12:47

SRA. ALBA PRAT I CASANOVAS
GERÈNCIA D'ATENCIÓ FARMACEÛTICA: PRESTACIONS COMPLEMENTÀRIES
SERVEI CATALÀ DE SALUT
TRAVESSERA DE LES CORTS 131-159 EDIF. OLIMPIA
08028-BARCELONA

Registro d'entrada 0340E

Madrid, 18 de Enero de 2008

Asunto: Nueva indicación de la especialidad ISCOVER® (Clopidogrel)

Estimada Alba:

Bristol-Myers Squibb, S. A. procede a comunicarte la resolución por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, de la nueva indicación de la especialidad ISCOVER® (clopidogrel): **"Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que presentan síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (Angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que se han sometido a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS)"**.

Esta nueva indicación se basa en los resultados de un subgrupo de pacientes del ensayo clínico CURE, que fueron sometidos a la colocación de un stent coronario, PCI-CURE. En estos pacientes se demostró que la adición de clopidogrel al AAS aportaba una reducción significativa del riesgo relativo del 26,2%, para la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral, en comparación con el tratamiento con AAS sólo.

ISCOVER® (clopidogrel) está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días), infarto cerebral (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses) después o arteriopatía periférica establecida.
- Pacientes que presentan síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), **incluyendo pacientes que se han sometido a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea**, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Pacientes que sufren Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, subsidiarios de terapia trombolítica, en combinación con AAS.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ha autorizado con fecha 18 de Diciembre de 2007 la dispensación de ISCOVER® (Clopidogrel) en las mismas condiciones técnicas y económicas en que se encuentra incluido dicho medicamento en la prestación del SNS, (receta médica y visado de inspección) (ver tabla adjunta con precios autorizados).

Especialidad	C. N.	PVL (€)	PVP (€)	PVP IVA (€)
ISCOVER® 75 mg 28 comprimidos cubierta pelicular	656355	36,95 €	55,46 €	57,68 €

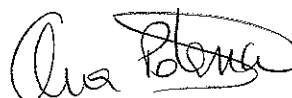
Te adjuntamos ficha técnica completa de ISCOVER® (Clopidogrel) y estudio PCI-CURE.

A la espera de que tomes conocimiento de esta situación,

Atentamente,



Concha Serrano
 Directora de Relaciones Institucionales
 Bristol-Myers Squibb S. A.



Ana Polanco
 Gerente de Precio y Reembolso
 Bristol-Myers Squibb S.A.

Bristol-Myers Squibb, s.a.

C/ Almansa, 101 - 28040 MADRID - SPAIN
 Tel. (34) 91 456 53 00 Fax: (34) 91 456 53 98

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iscover 75 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clopidogrel, hidrogenosulfato 97,875 mg (equivalente a 75 mg de clopidogrel base).
Excipientes:, lactosa 3 mg, aceite de ricino hidrogenado 3,3 mg.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Iscover 75 mg comprimidos recubiertos con película son de color rosa, redondos, biconvexos, el número «75» aparece grabado en una de las caras y el número «1171» en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días), infarto cerebral (desde los 7 primeros días hasta un máximo de 6 meses después) o arteriopatía periférica establecida.
- Pacientes que presentan síndrome coronario agudo
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que se han sometido a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Pacientes que sufren infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, subsidiarios de terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Para mayor información por favor ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar en una toma diaria única de 75 mg con o sin alimentos.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con 75 a 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) al día). Debido a que dosis

Muy raramente, en ocasiones tras una exposición corta, se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel. Ésta se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis.

Debido a la falta de datos, clopidogrel no se puede recomendar en infarto cerebral isquémico agudo (de menos de 7 días).

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Warfarina: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes a los que se les administra concomitantemente clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de hemorragia inducido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, el uso concomitante se debe realizar con precaución (ver sección 4.4). Sin embargo, clopidogrel y AAS se han administrado concomitantemente durante un período de hasta 1 año (ver sección 5.1).

Heparina: en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, con agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente significativas fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina con AAS (ver sección 4.8).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINes): en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida oculta de sangre gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINes, no está claro, actualmente, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los

CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT se exponen a continuación. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE. En este ensayo, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo o raza.

Trastornos hemorrágicos:

En el ensayo CAPRIE, la incidencia global de hemorragia para pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de los 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 en un 0,7%. En pacientes que recibieron AAS, los porcentajes correspondientes fueron del 2,7% y 1,1%, respectivamente.

La incidencia de otras hemorragias fue superior en el grupo clopidogrel comparado con AAS (7,3% versus 6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% versus 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura/equimosis/hematoma y epistaxis. Otros efectos adversos notificados 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 ensayo CURE, la administración de clopidogrel junto con AAS en comparación con placebo + AAS, no se asoció a un aumento del riesgo de hemorragias con peligro de muerte (porcentaje de acontecimientos 2,2% vs. 1,8%) o de hemorragias mortales (0,2% vs. 0,2%), pero el riesgo de hemorragias mayores, menores y otras hemorragias fue significativamente superior con clopidogrel + AAS: hemorragias mayores sin riesgo de muerte (1,6% clopidogrel + AAS vs. 1,0% placebo + AAS), principalmente gastrointestinales y en los lugares de punción, y hemorragias menores (5,1% clopidogrel + AAS vs. 2,4% placebo + AAS). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

El porcentaje de acontecimientos de hemorragias mayores para 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 acontecimientos de hemorragias mayores para placebo + AAS (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%).

El riesgo de hemorragias (con riesgo de muerte, mayores, menores, otros) disminuyó durante el curso del ensayo (0-1 meses [clopidogrel: 599/6259 (9,6%); placebo: 413/6303 (6,6%)], 1-3 meses [clopidogrel: 276/6123 (4,5%); placebo: 144/6168 (2,3%)], 3-6 meses [clopidogrel: 228 / 6037 (3,8%); placebo: 99/6048 (1,6%)], 6-9 meses [clopidogrel: 162/5005 (3,2%); placebo 74/4972 (1,5%)], 9-12 meses [clopidogrel: 73/3841 (1,9%); placebo: 40/3844 (1,0%)]).

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

En el ensayo CLARITY, hubo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel + AAS (17,4%) vs. grupo placebo + AAS (12,9%). La incidencia de hemorragias mayores fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos, 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 hemorragia fatal (0,8% versus 0,6% en los grupos

Experiencia post-comercialización:

La experiencia post-comercialización más frecuentemente notificada es la hemorragia, observada principalmente durante el primer mes de tratamiento.

Hemorragia: Se ha comunicado algún caso con desenlace mortal (especialmente, hemorragia intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal); se han notificado casos graves de hemorragia cutánea (púrpura), hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis, hematoma), hemorragia oftálmica (conjuntival, ocular, retiniano), epistaxis, hemorragia por la vía respiratoria (hemoptisis, hemorragia pulmonar), hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; asimismo, se han notificado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente clopidogrel y ácido acetilsalicílico o clopidogrel, ácido acetilsalicílico y heparina (ver sección 4.4).

Además de la experiencia de los ensayos clínicos, se notificaron espontáneamente las siguientes reacciones adversas. Dentro de cada órgano o sistema (clasificación MedDRA), las reacciones adversas se han clasificado en función de la incidencia. “Muy raras” corresponde a una incidencia < 1/10000. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy raras: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (1/200000 pacientes expuestos) (ver sección 4.4), trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/l$), agranulocitosis, granulocitopenia, anemia aplásica/pancitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raras: reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.

Trastornos psiquiátricos:

- Muy raras: confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso:

- Muy raras: trastornos del gusto.

Trastornos vasculares:

- Muy raras: vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Muy raras: broncoespasmo, neumonía intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

- Muy raras: pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepatobiliares:

- Muy raras: insuficiencia hepática aguda, hepatitis.

hemorragia vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días siguientes tras la suspensión del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos doble ciego con 80.000 pacientes: el ensayo CAPRIE, una comparación de clopidogrel frente AAS, y los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, una comparación de clopidogrel frente a placebo, ambos fármacos en combinación con AAS y otras terapias estándar.

Infarto de miocardio reciente (IM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida.

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por infarto de miocardio reciente (< 35 días), accidente cerebrovascular isquémico (entre 7 días y 6 meses) o arteriopatía periférica establecida (AP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento se efectuó durante un intervalo de 1 a 3 años. En el subgrupo con infarto de miocardio, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto agudo de miocardio.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos acontecimientos isquémicos (variable principal combinada de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte vascular) en comparación con AAS. En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 acontecimientos con clopidogrel y 1.020 con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4%]; $p = 0,045$), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales a los que se les evita que presenten un nuevo acontecimiento isquémico. El análisis de la mortalidad total como un criterio secundario de la evaluación no mostró ninguna diferencia significativa entre clopidogrel (5,8%) y AAS (6,0%).

En un análisis de subgrupos por criterios de inclusión (infarto de miocardio, infarto cerebral isquémico y AP) el beneficio fue superior (alcanzando significación estadística con $p = 0,003$) en los pacientes incluidos por arteriopatía periférica (especialmente aquellos que también tenían historia de infarto de miocardio) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto al AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3%; IC: - 5,7 a 18,7). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un infarto de miocardio reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente de AAS (RRR = - 4,0%; IC: - 22,5 a 11,7). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes ≤ 75 años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia de subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en cuanto a reducciones del riesgo relativo entre los diferentes grupos de inclusión son reales, o son resultado del azar.

Síndrome coronario agudo

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y presentando en las 24 horas siguientes al inicio del episodio más reciente, angina de pecho o síntomas de isquemia. Se pedía que los pacientes tuvieran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevados o troponina I ó T hasta al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron tratados aleatoriamente con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día $N = 6.259$) o placebo ($N = 6.303$), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor del GPIIb/IIIa. Se administró heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparina.

años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), 89,5% heparina, 78,7% betabloqueantes, 54,7% inhibidores de ECA y 63% estatinas.

El quince por ciento de los pacientes (15,0%) del grupo de clopidogrel y el 21,7% del grupo placebo alcanzaron la variable principal que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente con todos los subgrupos pre-especificados que incluyen edad y raza, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IM sustentado por anomalías del ECG (es decir, elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, $n=22.961$) o placebo ($n=22.891$), en combinación con AAS (162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Los criterios de evaluación co-primarios fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó 27,8% de mujeres, 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 70 años) y 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ($p=0,002$) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de la molécula original son muy bajas y por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/l) transcurridas 2 horas tras su administración. La absorción es al menos del 50% en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Clopidogrel sufre un importante metabolismo hepático y su metabolito principal, que es inactivo, es el derivado carboxílico, que representa alrededor del 85% del compuesto circulante en plasma. El nivel plasmático máximo de este metabolito (aproximadamente 3 mg/l tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg) se alcanza aproximadamente al cabo de una hora después de la administración.

Clopidogrel es un profármaco. El metabolito activo, un derivado tiol, se forma por oxidación de clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel e hidrólisis posterior. El paso oxidativo está regulado primariamente por las isoenzimas 2B6 y 3A4 del Citocromo P450 y en menor medida por los 1A1, 1A2 y 2C19. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, inhibiendo entonces la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en plasma.

La cinética del metabolito principal circulante es lineal (las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente a la dosis) para el rango de dosis de clopidogrel comprendido entre 50 y 150 mg.

In vitro, clopidogrel y el metabolito principal circulante se unen de forma reversible a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ^{14}C en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal es de 8 horas tras administraciones únicas y repetidas.

Hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)

Lactosa

Triacetina (E1518)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuches de cartón con 14, 28, 30, 50, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película acondicionados en blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Reino Unido

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/070/001a – Estuches de cartón de 28 comprimidos con cubierta pelicular en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/98/070/001b – Estuches de cartón de 28 comprimidos con cubierta pelicular en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/98/070/002a – Estuches de cartón de 50 comprimidos con cubierta pelicular en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

Articles

Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study

Shamir R Mehta, Salim Yusuf, Ron J G Peters, Michel E Bertrand, Basil S Lewis, Madhu K Natarajan, Klas Malmberg, Hans-Jürgen Rupprecht, Feng Zhao, Susan Chrolavicius, Ingrid Copland, and Keith A A Fox, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators*

Summary

Background Despite the use of aspirin, there is still a risk of ischaemic events after percutaneous coronary intervention (PCI). We aimed to find out whether, in addition to aspirin, pretreatment with clopidogrel followed by long-term therapy after PCI is superior to a strategy of no pretreatment and short-term therapy for only 4 weeks after PCI.

Methods 2658 patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing PCI in the CURE study had been randomly assigned double-blind treatment with clopidogrel (n=1313) or placebo (n=1345). Patients were pretreated with aspirin and study drug for a median of 6 days before PCI during the initial hospital admission, and for a median of 10 days overall. After PCI, most patients (>80%) in both groups received open-label thienopyridine for about 4 weeks, after which study drug was restarted for a mean of 8 months. The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or urgent target-vessel revascularisation within 30 days of PCI. The main analysis was by intention to treat.

Findings There were no drop-outs. 59 (4.5%) patients in the clopidogrel group had the primary endpoint, compared with 86 (6.4%) in the placebo group (relative risk 0.70 [95% CI 0.50–0.97], p=0.03). Long-term administration of clopidogrel after PCI was associated with a lower rate of cardiovascular death, myocardial infarction, or any revascularisation (p=0.03), and of cardiovascular death or myocardial infarction (p=0.047). Overall (including events before and after PCI) there was a 31% reduction cardiovascular death or myocardial infarction (p=0.002). There was less use of

glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the clopidogrel group (p=0.001). At follow-up, there was no significant difference in major bleeding between the groups (p=0.64).

Interpretation In patients with acute coronary syndrome receiving aspirin, a strategy of clopidogrel pretreatment followed by long-term therapy is beneficial in reducing major cardiovascular events, compared with placebo.

Lancet 2001; **358**: 527–33
See Commentary page 520

Introduction

Antiplatelet therapy is an important adjunctive treatment that reduces ischaemic complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).^{1–5} Ischaemic events after PCI are mainly the result of a platelet-dependent process that results in thrombosis at the site of mechanical plaque disruption and distal embolisation of platelet thrombi into the coronary microcirculation.^{6–9} Although treatment with aspirin before PCI (pretreatment) reduces cardiac events, a substantial risk still remains. Therefore, there is a need to develop more effective antiplatelet strategies that can be given before PCI, with the goal of reducing events after the procedure.

In addition to pretreatment, long-term oral administration of antiplatelet therapy after PCI might also be beneficial because atherothrombosis is a generalised vascular disease that affects not only the target coronary lesion, but also other vascular territories. Despite the beneficial effects of long-term treatment with aspirin after PCI, there remains a significant risk of major cardiovascular events.^{10–13} Although the intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve clinical outcomes when given for a short time,^{5,14} longer term oral administration of these agents has not been effective, and might even be harmful.^{12,15} Whether other, more effective long-term antiplatelet regimens can add to the beneficial effects of aspirin after PCI is currently unknown.

Clopidogrel is an oral antiplatelet agent of the thienopyridine class, which selectively and irreversibly inhibits the platelet ADP receptor. When clopidogrel is given with aspirin, the antiplatelet effect is synergistic.^{16–18} This observation has been confirmed clinically in patients receiving intracoronary stents, in whom ticlopidine plus aspirin given after PCI for about 4 weeks was superior to aspirin alone or aspirin plus oral anticoagulation.¹⁹

The PCI CURE study was designed to test the hypothesis that, in addition to aspirin, treatment with clopidogrel before PCI is superior to placebo in preventing major ischaemic events afterwards. The second objective of

*For a full list of CURE Investigators, please see *Eur Heart J* 2000, **21**: 2033–41. Study slides can be obtained at www.theCureStudy.com

Division of Cardiology, the Population Health Research Institute and the Canadian Cardiovascular Collaboration Project Office, McMaster University, Hamilton, Canada (S R Mehta MD, Prof S Yusuf DPhil, M K Natarajan MD, F Zhao MSc, S Chrolavicius BA, I Copland); Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands (R J G Peters MD); Department of Cardiology, Hôpital Cardiologique, Lille, France (Prof M E Bertrand MD); Lady Davis Carmel Hospital, Haifa, Israel (B S Lewis MD); Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (K Malmberg MD); Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Germany (Prof H-J Rupprecht MD); and Royal Infirmary of Edinburgh, UK (Prof K A A Fox MChBSc)

Correspondence to: Dr Shamir R Mehta, McMaster University Medical Center, 1200 Main Street West, HSC 3U5, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada (e-mail: smehta@mcmaster.ca)

	Placebo (n=1345)	Clopidogrel (n=1313)	Relative risk (95% CI)	p
Events before PCI				
Myocardial infarction or refractory ischaemia	206 (15.3%)	159 (12.1%)	0.76 (0.62–0.93)	0.008
Myocardial infarction	68 (5.1%)	47 (3.6%)	0.68 (0.47–0.99)	0.04
Events from PCI to 30 days				
CV death, myocardial infarction, urgent revascularisation	86 (6.4%)	59 (4.5%)	0.70 (0.50–0.97)	0.03
CV death, myocardial infarction	59 (4.4%)	38 (2.9%)	0.66 (0.44–0.99)	0.04
CV death	13 (1.0%)	14 (1.1%)	1.10 (0.52–2.35)	
Myocardial infarction	51 (3.8%)	28 (2.1%)	0.56 (0.35–0.89)	
Q-wave myocardial infarction	32 (2.4%)	11 (0.8%)	0.35 (0.18–0.70)	
Urgent revascularisation	38 (2.8%)	25 (1.9%)	0.67 (0.41–1.11)	
Events from PCI to end of follow-up				
CV death, myocardial infarction	108 (8.0%)	79 (6.0%)	0.75 (0.56–1.00)	0.047
CV death, myocardial infarction, any revascularisation	292 (21.7%)	240 (18.3%)	0.83 (0.70–0.99)	0.03
CV death	31 (2.3%)	32 (2.4%)	1.07 (0.65–1.75)	
Myocardial infarction	85 (6.4%)	59 (4.5%)	0.71 (0.51–0.99)	
Q-wave myocardial infarction	47 (3.5%)	20 (1.5%)	0.43 (0.26–0.73)	
Any revascularisation	230 (17.1%)	186 (14.2%)	0.82 (0.68–1.00)	
Overall results: events before and after PCI				
CV death, myocardial infarction	169 (12.6%)	116 (8.8%)	0.69 (0.54–0.87)	0.002

PCI=percutaneous coronary intervention; CV=cardiovascular.

Table 2: Major outcome events

committee, the members of which were unaware of treatment allocation.

Statistical analysis

An intention-to-treat analysis was used as the primary analysis. Each patient's first PCI was counted as the index procedure. Results of a predefined per protocol analysis, in which patients who received open-label thienopyridine before PCI were excluded, was also done. All analyses of primary, secondary, and other outcomes were compared between the clopidogrel and placebo groups by use of the log-rank statistic. Time-to-event curves for the primary and other outcomes were generated with the Kaplan-Meier estimator.

To keep PCI selection bias to a minimum, we developed a propensity-score model using logistic regression to identify baseline factors (including treatment allocation) that were predictive of having a PCI in a randomly selected sample of half the patients from the CURE database; the model was then validated in the remaining half.^{20–22} The validated propensity score was included in a Cox's regression model that compared the effect of clopidogrel and placebo in patients undergoing PCI. This approach allowed us to determine the effect of treatment allocation on clinical outcomes in patients undergoing PCI, after adjustment for selection bias, while still preserving the integrity of the randomised treatment allocation.

Results

Overall, 2658 of the 12 562 patients in the CURE trial underwent PCI. 1313 were assigned clopidogrel and 1345 placebo. No patients were lost to follow-up (figure 1). 1730 PCIs were done during the initial hospital stay, and 928 after discharge. During the initial hospital stay, the median number of days before PCI was 6 days in both groups and 10 days overall. The average duration of follow-up after PCI was 8 months, also in both groups.

Baseline characteristics among patients assigned placebo and clopidogrel were well balanced (table 1). Most patients in each group received an intracoronary stent. Unfractionated heparin was used during the procedure in 2313 (87%) of patients, and low-molecular-weight heparin in about 309 (12%). Target vessels for PCI were well balanced between the placebo and clopidogrel groups (left main 24 [1.8%] vs 23 [1.8%], proximal 351 [26.1%] vs

374 [28.5%] or mid/distal 300 [22.3%] vs 308 [23.5%], left anterior descending, circumflex 393 [29.3%] vs 380 [29.0%], right coronary 440 [32.8%] vs 419 [31.9%], and saphenous vein graft 32 [2.4%] vs 43 [3.3%]).

About a quarter of patients in each group received open-label thienopyridines before PCI (table 1), and more than 80% received them afterwards for a median of 30 days (IQR 19–33). The most common reason for open-label thienopyridine use after PCI was stent implantation (or expected stent implantation if started before PCI).

Before PCI, significantly fewer patients on clopidogrel than on placebo had a myocardial infarction or the composite of myocardial infarction or refractory ischaemia (table 2). Significantly fewer patients in the clopidogrel group than the placebo group had a primary outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, or urgent revascularisation by 30 days after PCI (table 2, figure 2). The composite of cardiovascular death or myocardial infarction was also lower in the clopidogrel group. All deaths within the first 30 days were cardiovascular deaths and were similar between the groups (13 vs 14). Individually, patients on clopidogrel had significantly fewer myocardial infarctions and Q-wave myocardial infarctions than patients on placebo (table 2).

The per protocol analysis, which excluded patients who received open-label thienopyridine before PCI, showed that

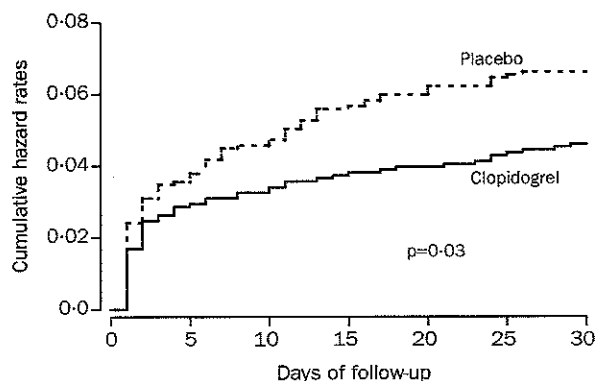


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative hazard rates for primary outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, or urgent target-vessel revascularisation at 30 days after PCI

Outcome	Adjusted relative risk* (95% CI)	p
PCI to 30 days		
CV death, myocardial infarction, urgent revascularisation	0.65 (0.46–0.92)	0.01
CV death, myocardial infarction	0.60 (0.39–0.92)	0.02
PCI to end of follow-up		
CV death, myocardial infarction	0.72 (0.53–0.96)	0.03

*Clopidogrel vs placebo. CV=cardiovascular.

Table 4: Main outcomes adjusted for covariates that influence likelihood of undergoing PCI (propensity score)

cardiovascular death or myocardial infarction between the two groups (table 2, figure 3). This difference was seen in almost every subgroup examined (figure 4).

Significantly fewer patients assigned clopidogrel received intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during PCI than those assigned placebo (357 [26.6%] vs 274 [20.9%], 0.79 [0.69–0.90], $p=0.001$). Abciximab was the most commonly used glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; it was used less frequently in the clopidogrel group than in the placebo group (281 [21.6%] vs 223 [17.4%]). The need for a second revascularisation was also lower in the clopidogrel group than the placebo group (230 [17.1%] vs 186 [14.2%], 0.82 [0.68–1.00], $p=0.049$), mainly because of a reduced need for a repeat PCI (174 [12.9%] vs 141 [10.7%], 0.83 [0.66–1.03]).

Table 4 shows the results of the adjusted analysis, which includes the propensity score for PCI. The propensity score was highly predictive of the likelihood of having a PCI ($p<0.0001$). After adjustment, the benefits of clopidogrel over placebo were still evident and significant for all major outcomes at 30 days and at the end of long-term follow-up.

There was very little difference in major bleeding between the groups at 30 days and at the end of follow-up (table 5). Life-threatening bleeding at 30 days and at the end of follow-up was also similar between the groups. In patients who received a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, there was no difference in the occurrence of major bleeding between the placebo and clopidogrel groups (8 [2.2%] vs 6 [2.2%], 0.98 [0.34–2.78], $p=0.97$) or in life-threatening bleeding (4 [1.1%] vs 3 [1.1%], 0.98 [0.22–4.33], $p=0.98$) at 30 days. There was more minor bleeding in the clopidogrel group than the placebo group at the end of follow-up (table 5).

Discussion

Our study has shown that, in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation undergoing PCI, clopidogrel reduces the risk of cardiovascular death or myocardial infarction by about a third, compared with placebo. This benefit was consistently seen in the period before PCI, in the 4 weeks after PCI (during which >80% of patients in both groups

received open-label thienopyridine), and in the months thereafter when double-blind study medication was continued long-term. There was a non-significant excess in major, but not life threatening, bleeding with clopidogrel compared with placebo.

Aspirin is standard therapy in patients undergoing PCI, and was the first oral antiplatelet agent shown to reduce ischaemic events after PCI.^{1–4} We have now shown that when clopidogrel is combined with aspirin and given before PCI, there are significant and clinically relevant further reductions in important cardiac events. The early benefits of clopidogrel pretreatment were due mainly to a reduction in the thrombus-mediated events of myocardial infarction and urgent target-vessel revascularisation. There was a clear reduction in myocardial infarction, with the impact on Q-wave myocardial infarction being most pronounced. Investigators did not routinely screen for symptomless increases in periprocedural cardiac enzyme concentrations, and so some smaller, non-Q-wave myocardial infarctions might not have been documented. However, since the study was randomised and double-blind, this approach should still lead to an unbiased estimate of the effect of clopidogrel.

There was a non-significant reduction in the primary endpoint as early as 48 h after PCI, with incremental benefit at 7 and 14 days. Most patients in both the clopidogrel and placebo groups had intracoronary stent implantation and therefore received open-label thienopyridine, which was almost identical between the two groups for about 4 weeks after PCI. The benefit at 30 days after PCI is therefore probably due to pretreatment with clopidogrel for several days before PCI. This benefit is probably an underestimate of the true treatment effect, because about 25% of patients in both groups also received open-label thienopyridine before the procedure, thus potentially diluting the therapeutic benefits of clopidogrel pretreatment. Indeed, the per-protocol analysis, in which the patients who received open-label drug before PCI were excluded, suggests a 42% reduction in the primary outcome. This finding supports our hypothesis that an effective antiplatelet regimen started before PCI will reduce clinical events for a relatively long period after the procedure.²³ Meanwhile, the observation that clopidogrel also significantly reduced events before PCI by 32%, with further and incremental reduction after PCI, supports prolonged use of dual antiplatelet therapy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in whom an invasive strategy is planned. Our data suggest that clopidogrel is likely to be useful not only in centres with invasive facilities, but also in those that do not have ready access to cardiac catheterisation facilities, because it allows time to stabilise the patient medically, before the procedure is done or before transfer for invasive therapy. Consistent benefit was found with clopidogrel pretreatment, irrespective of

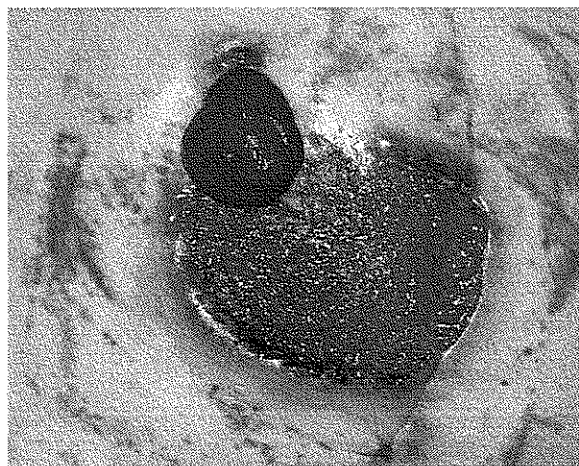
	Placebo (n=1345)	Clopidogrel (n=1313)	Relative risk (95% CI)	p
From PCI to 30 days				
Major	19 (1.4%)	21 (1.6%)	1.13 (0.61–2.10)	0.69
Life-threatening	10 (0.7%)	9 (0.7%)	0.92 (0.38–2.26)	0.86
Non-life-threatening	9 (0.7%)	12 (0.9%)	1.37 (0.58–3.23)	0.48
Minor	10 (0.7%)	13 (1.0%)	1.33 (0.59–3.03)	0.49
Blood transfusion of 2 or more units	15 (1.1%)	14 (1.1%)	0.96 (0.46–1.97)	0.90
From PCI to follow-up				
Major	33 (2.5%)	36 (2.7%)	1.12 (0.70–1.78)	0.64
Life-threatening	18 (1.3%)	16 (1.2%)	0.91 (0.47–1.78)	0.78
Non-life-threatening	15 (1.1%)	20 (1.5%)	1.37 (0.70–2.66)	0.36
Minor	28 (2.1%)	46 (3.5%)	1.63 (1.06–2.68)	0.03
Blood transfusion of 2 or more units	27 (2.0%)	28 (2.1%)	1.06 (0.63–1.79)	0.82

Table 5: Bleeding after PCI

- 16 Bossavy JP, Thalarnas C, Sagnard L, et al. A double-blind randomized comparison of combined aspirin and ticlopidine therapy versus aspirin or ticlopidine alone on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Blood* 1998; **92**: 1518–25.
- 17 Herbert J, Dol F, Bernat A, et al. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; **80**: 512–18.
- 18 Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 699–705.
- 19 Mehta SR, Yusuf S, on behalf of the CURE Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; **21**: 2033–41.
- 20 Rosenbaum PR. Discussing hidden bias in observational studies. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 901–05.
- 21 Joffe MM, Rosenbaum PR. Propensity scores. *Am J Epidemiol* 1999; **150**: 327–33.
- 22 D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; **17**: 2265–81.
- 23 Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; **100**: 2045–48.
- 24 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1939–42.
- 25 Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; **356**: 9–16.
- 26 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; **308**: 81–106.
- 27 ten Berg JM, Kelder JC, Suttrop MJ, et al. Effect of coumarins started before coronary angioplasty on acute complications and long term follow-up: a randomised trial. *Circulation* 2000; **102**: 386–91.
- 28 Sakatani H, Degawa T, Nakamura M, Yamaguchi T. Intracoronary surface changes after Palmaz-Schatz stent implantation: serial observations with coronary angiography. *Am Heart J* 1999; **138**: 962–67.
- 29 Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 157–63.
- 30 Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1888–94.

Clinical picture: Para-ileostomy pyoderma gangrenosum

O Ennis, A Feroz, B M Stephenson, M C Allison



A 60-year-old schizophrenic woman with an acute exacerbation of ulcerative colitis underwent urgent total colectomy with end ileostomy formation. Ten days later she developed para-ileostomy cutaneous ulceration initially thought to be a contact dermatitis to the stomal appliance sealant although these are generally hypoallergenic. The ulceration progressed and was diagnosed as pyoderma gangrenosum. The lesion resolved with resumption of high dose oral and topical steroids.

Pyoderma gangrenosum is an unusual skin manifestation of ulcerative colitis, especially when it occurs around a newly formed stoma. It rarely presents so early, with the majority of cases seen months or years after surgery. Fortunately, most resolve with medical therapy.

Department of Surgery (O Ennis MB, A Feroz FRCS, B M Stephenson MS) and Gastroenterology (M C Allison MD) Royal Gwent Hospital, Newport, South Wales, UK