

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.agemed.es>>profesionales>>farmacovigilancia>>consulta alertas.

Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones (ref.: 2009/07, junio)

Datos procedentes de estudios publicados indican la posible reducción del efecto antiagregante y falta de eficacia de clopidogrel cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre los datos disponibles y sobre la evaluación que actualmente se está llevando a cabo a este respecto.

Clopidogrel (Iscover[®], Plavix[®]) es un antiagregante plaquetario indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio, un infarto cerebral o que padecen enfermedad arterial periférica establecida, así como, junto a ácido acetil-salicílico en aquellos que presentan un síndrome coronario agudo, (ver indicaciones específicas en la ficha técnica de Iscover[®], Plavix[®]).

Los IBP están indicados en el tratamiento y prevención de úlcera gastroduodenal y de sus complicaciones, entre ellas la hemorragia digestiva alta. Dado que el uso

de clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragia digestiva alta, es frecuente la utilización concomitante de IBP para prevenir este tipo de complicaciones en pacientes con factores de riesgo (como son aquellos con antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva alta, edad avanzada, o uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, o ácido acetilsalicílico).

Recientemente se han publicado diversos estudios en los que se pone de manifiesto que los IBP podrían reducir la actividad antiagregante de clopidogrel¹⁻³ y que esta interacción conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo⁴⁻⁶. Aunque este incremento de riesgo sería moderado en términos relativos (en torno al 27%), podría tener gran relevancia para la salud pública dada la alta prevalencia del síndrome coronario agudo y el amplio uso de clopidogrel.

Sin descartar la existencia de otros mecanismos, parece que la interacción podría explicarse por la reducción de la transformación de clopidogrel en su metabolito activo mediante la inhibición de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450.

Con la información actualmente disponible, los datos parecen más robustos para omeprazol que para otros IBP, no obstante no se puede descartar este posible efecto para otros IBP diferentes a omeprazol o para otros medicamentos inhibidores del CYP2C19. Es posible, además, que haya otros mecanismos implicados en la reducción de la eficacia de clopidogrel en presencia de IBP.

Otros factores, además de los anteriores, pueden ser responsables de una reducción del efecto clínico de clopidogrel. En concreto, el CYP2C19 está sujeto a polimorfismo genético, existiendo individuos considerados metabolizadores lentos de clopidogrel que no convierten eficazmente clopidogrel en su metabolito activo.

Dado que tanto Iscover[®] como Plavix[®] son medicamentos autorizados mediante un procedimiento de registro centralizado europeo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando la información

i. Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar **todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

disponible y la incorporación de esta nueva información de seguridad a la ficha técnica de los medicamentos afectados. Adicionalmente, el CHMP considera necesario disponer de mayor información respecto a la inhibición del metabolismo de clopidogrel por otros medicamentos y sobre las implicaciones clínicas de la variabilidad genética de su transformación al metabolito activo.

Entretanto se completa la evaluación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- *En pacientes en tratamiento con clopidogrel, se desaconseja el uso de inhibidores de bomba de protones, a menos que se considere estrictamente necesario para prevenir el riesgo de hemorragia digestiva alta, para lo cual deberá realizarse una evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo para cada paciente.*
- *Con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que alguno de los IBP pueda estar exento de esta posible reducción de la actividad antiagregante de clopidogrel y son necesarios más estudios.*
- *Consultar y seguir las recomendaciones de uso in-*

cludidas en las fichas técnicas de Iscover® y Plavix®, disponibles en www.aged.es.

La AEMPS informará a los profesionales sanitarios de cualquier nueva información que se considere relevante sobre este asunto.

Referencias:

1. Gilard M et al. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin. *J Throm Haemost* 2006; 4: 2508-2509.
2. Gilard M et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Coll Cardiol* 2008; 51:256-260
3. Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101:714-719.
4. Juurlink MD, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718
5. Ho PM, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009; 30: 937-944
6. Aubert RE et al. Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008;118:S_815 (abstract 3998)