

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilancia^a

Seguidamente se recogen 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.agedmed.es >> profesionales >> farmacovigilancia >> consulta alertas.

Clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones: actualización sobre la posible interacción y recomendaciones de uso (ref.: 2010/04, abril)

En junio de 2009, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (ver nota informativa 2009/07^b).

En ella se presentaban los resultados de algunos estudios observacionales publicados que indicaban una reducción en la efectividad de clopidogrel cuando se administraba conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones (IBP), argumentándose como posible mecanismo de esta interacción la inhibición de la isoenzima CYP2C19, una de las isoenzimas implicadas en la transformación del clopidogrel en su metabolito activo. Aunque los datos eran más consistentes para omeprazol que para el resto de los componentes de esta clase farmacológica, se recomendaba, como medida de precaución, evitar el uso concomitante de clopidogrel e IBP, excepto cuando se considerase estrictamente necesario.

Posteriormente se han realizado nuevos estudios y análisis sobre la farmacodinamia de clopidogrel cuando

se asocia a IBP y la posible repercusión clínica de esta interacción. Estos datos han sido evaluados recientemente por las agencias europeas de medicamentos en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en su reunión de marzo de 2010, concluyéndose lo siguiente:

- Los estudios realizados confirman que omeprazol puede reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y reducir su efecto antiagregante, apoyando la existencia de una interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.
- No existen suficientes datos para hacer extensiva esta precaución al resto de los IBP.
- Por ello, se ha sustituido la precaución introducida anteriormente para todos los IBP, indicándose que sólo se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol.
- En esta revisión se han tenido en cuenta los datos procedentes de los nuevos estudios disponibles, que se resumen a continuación.

DATOS ANALIZADOS

• Efectos sobre la agregación plaquetaria

Dos estudios recientes revisados por las agencias europeas de medicamentos, sobre la influencia de omeprazol en la farmacocinética y el efecto antiagregante de clopidogrel, muestran que la asociación de clopidogrel con omeprazol reduce de forma significativa la inhibición de la agregación plaquetaria de clopidogrel y la biodisponibilidad de su metabolito activo, incluso separando 12 horas la administración de ambos fármacos.

No todos los componentes del grupo inhiben en la misma extensión la isoenzima CYP2C19; estudios *in vivo* indican que la mayor inhibición de esta isoenzima se observa con omeprazol o esomeprazol.

Los datos disponibles respecto otros IBP diferentes a omeprazol en la reducción del efecto antiagregante de clopidogrel son escasos y presentan cierta heterogeneidad. Mientras algunos estudios muestran una reducción en la inhibición de la agregación plaquetaria cuan-

a. 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.agedmed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

b. En *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33: 91-92.

do se asocian IBP (sin especificar) con clopidogrel², otros no muestran una diferencia significativa cuando se asocian otros IBP diferentes a omeprazol³⁻⁵. Por ello, se ha considerado que no se dispone de datos concluyentes respecto al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol.

• **Repercusión clínica de la interacción**

Estudios observacionales posteriores a los comentados en la nota informativa 2009/07ⁱⁱ muestran un incremento de los acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel e IBP^{7,8}. Sin embargo, también se dispone de análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados ya realizados, que no confirman estos resultados^{2,8-10}. Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos controlados, diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción.

Por lo tanto, la evidencia disponible respecto a la repercusión clínica de esta interacción no es homogénea entre estudios observacionales y análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados. Se considera que esta inconsistencia entre distintos estudios puede ser debida a la diferente metodología utilizada, así como a la posibilidad de que el perfil cardiovascular de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no represente completamente el riesgo de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.

En consecuencia, la evaluación realizada ha concluido que los datos disponibles no apoyan una reducción clínicamente relevante de la eficacia de clopidogrel como consecuencia de la posible interacción con los IBP estudiados.

RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.
- Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos.

- Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel junto con otros inhibidores de CYP2C19 diferentes a omeprazol o esomeprazol como son fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario.

En resumen:

Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, excepto cuando se considere estrictamente necesario.

Estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol, ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia actualmente disponible no apoya esta precaución.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Public statement 17 march 2010t: "Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines". Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>
2. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
3. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, LiYG, Brandt JT et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48:475-484.
4. Siller.Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilam B. Effect of pantoprazol and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148-145.
5. Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-719.
6. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA.et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas NV, 2009.
7. Yasuda , et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *Int Med* 2009; 48: 1725-1730.
8. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference Sept 21–26, 2009; San Francisco, CA, USA. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>.
9. DunnSP, Macaulay TE, Brennan DM et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008;118:815A (abstract).
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj AB, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 2009;361:1045-1057.

Ketoprofeno y dexketoprofeno tópicos: fotosensibilidad (ref.: 2010/06, junio)

Ketoprofeno tópico (Arcental[®] crema, Extraplus[®] gel, Fastum[®] gel, Orudis[®] gel) y dexketoprofeno tópico (Enangel[®], Ketesgel[®], Quirgel[®]) están autorizados en España para el tratamiento de afecciones dolorosas, flogísticas o traumáticas, de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos. Ambos son antiinflamatorios no esteroideos con estructura aril-propiónica. Ketoprofeno es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S, dexketoprofeno es el enantiómero farmacológicamente activo de ketoprofeno (enantiómero S).

La AEMPS ha informado a través de esta nota informativa a los profesionales sanitarios sobre la revisión actualmente en curso (procedimiento europeo de arbitraje), del balance beneficio-riesgo de ketoprofeno de administración tópica en relación con las reacciones de fotosensibilidad. Las mismas consideraciones son de aplicación para dexketoprofeno de administración tópica.

En tanto finaliza esta evaluación, de la que se derivarán medidas reguladoras y preventivas, y teniendo en cuenta las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), la AEMPS, con objeto de prevenir en lo posible la aparición de reacciones de fotosensibilidad, RECOMIENDA a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Valorar detalladamente en el paciente los antecedentes de reacciones de fotosensibilidad a ketoprofeno o dexketoprofeno tópico o a otros productos (por ejemplo cosméticos) que pudieran hacer sospechar la susceptibilidad del paciente a este tipo de reacciones, evitando el uso de estos AINE tópicos en estos pacientes.
- No superar los 7 días de tratamiento continuado con ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos.
- Recordar al paciente las medidas preventivas básicas para prevenir en lo posible las reacciones fotoalérgicas:
 - Evitar la exposición a la luz solar directa o a rayos ultravioleta durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizado, aún en el caso de aplicarse protectores solares. La zona tratada debe estar cubierta con la ropa adecuada, incluso en días nublados.
 - Realizar un lavado de manos cuidadoso después de la aplicación del medicamento con objeto de evitar su extensión a otras áreas en contacto con las manos.
 - No utilizar ropas ajustadas o vendajes oclusivos en la zona de aplicación.

- Interrumpir el tratamiento en el caso de aparición de cualquier erupción cutánea en la zona de aplicación.

Las reacciones de fotosensibilidad y en particular las fotoalérgicas son un tipo de reacción adversa conocida para ketoprofeno y se describen en la ficha técnica de los medicamentos que lo contienen. A diferencia de las fototóxicas, las reacciones fotoalérgicas están mediadas por un mecanismo inmunológico y no dependen esencialmente de la dosis administrada, por lo tanto son difíciles de prever excepto que exista un antecedente en el paciente. En general, las reacciones fotoalérgicas se presentan como eczema vesículo-buloso en la zona de aplicación, aunque se han dado algunos casos de extensión a otras zonas.

La experiencia postcomercialización indica que las reacciones fotoalérgicas constituyen una proporción importante de reacciones adversas notificadas para ketoprofeno y parecen más frecuentes que con otros AINE tópicos^{1,2}. Se desconoce la incidencia de esta reacción adversa con ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos ya que no se dispone de estudios específicos que permitan estimarla; no obstante, parece que su frecuencia de aparición es baja.

Se pueden presentar reacciones cruzadas con algunos protectores solares, fenofibrato y otros productos que incluyen la benzofenona en su estructura química. Adicionalmente, se puede presentar reacción fotoalérgica cruzada de dexketoprofeno con ketoprofeno o con otros AINE arilpropiónicos administrados por vía tópica^{3,4}.

Por estos motivos y siguiendo las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha actualizado la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos tópicos con ketoprofeno incluyéndose en los envases de estos medicamentos un pictograma de advertencia sobre fotosensibilidad.

Posteriormente, en diciembre de 2009, se inició el procedimiento de arbitraje europeo antes mencionado, con objeto de evaluar toda la información de seguridad disponible a este respecto y estimar si el balance beneficio-riesgo de ketoprofeno de administración tópica se mantiene favorable. Esta evaluación está actualmente en curso y se está llevando a cabo por las agencias nacionales de medicamentos en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y prospectos de dexketoprofeno tópico e informará del resultado del procedimiento de arbitraje actualmente en marcha, una vez que este finalice.

En resumen:

Con objeto de prevenir posibles reacciones de fotosensibilidad asociadas al uso de ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos, se recomienda:

- Valorar detalladamente en cada paciente los antecedentes de reacciones fotoalérgicas relacionadas con el uso de estos antiinflamatorios tópicos.
- Recomendar a los pacientes que eviten la exposición a la luz solar directa o a los rayos ultravioleta, durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizarlo. La zona tratada debe estar cubierta con la ropa adecuada, incluso en días nublados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz RL et al. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 239-243.
2. Devleeschower V et al. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 159-166.
3. Goday-Bujan JJ et al. Photoallergic contact dermatitis from dexketoprofen: study of 6 cases. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 59-61.
4. González Pérez et al. Fotodermatitis de contacto por dexketoprofeno. Descripción de dos casos. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 456-459.

Dexketoprofeno (Deprancol®): suspensión comercialización (ref.: 2010/07, julio)

La AEMPS ha informado a través de esta nota informativa a los profesionales sanitarios sobre la *suspensión de comercialización de dextropropoxifeno*.

Dextropropoxifeno es un analgésico opiáceo de estrecho margen terapéutico, indicado para el tratamiento del dolor leve a moderado. En España, solo se encuen-

tra disponible como monofármaco (Deprancol®), mientras que en otros países de la Unión Europea también está comercializado en combinación con paracetamol.

Como se informó previamente en la nota informativa 2009/08^C, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos ha re-evaluado la relación beneficio- riesgo de los medicamentos que contienen dextropropoxifeno.

Sobre la base de la limitada eficacia, el importante riesgo de sobredosis mortal (especialmente sobredosis de tipo accidental) y la falta de medidas que puedan garantizar la minimización o prevención de este riesgo, el CHMP concluyó que el balance beneficio/riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno resultaba desfavorable, recomendando la suspensión de comercialización de todos los medicamentos que contuvieran dicho principio activo.

La AEMPS comunica que en España, la suspensión de comercialización de dextropropoxifeno se hará efectiva a partir del día 1 de octubre de 2010, por lo que considera necesario comunicar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Médicos prescriptores: no deberá prescribirse Deprancol® a partir del 1 de octubre de 2010, por lo que no deben iniciarse nuevos tratamientos con este medicamento.
- Farmacéuticos: no deberá dispensarse ninguna prescripción de Deprancol® a partir del 1 de octubre de 2010. En el caso de que algún paciente solicite una dispensación de este medicamento se le debe informar que se ha suspendido su comercialización y que debe consultar a su médico para valorar las alternativas disponibles para su caso en particular.

FE DE ERRATAS

- En la página 49 del Vol. 34 nº 2:
 - donde pone “Rodríguez Sáez L.” debe poner “**Rodrigo Sáez LR**”.

C *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33: 118-119.