



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

REGISTRO DE ENTRADA

FECHA 26/04/10

Núm. 353

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2010/04
26 de abril de 2010

NOTA INFORMATIVA

INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO

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.

En junio de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios sobre la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (ver [nota informativa 2009/07¹](#)).

Se informaba sobre 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.

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es



MINISTERIO SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 10720 / RG 33842
Fecha: 26/04/2010 11:52:16

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID TEL: 91 822 50 36
FAX: 91 822 51 27



MINISTERIO SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 18728 / RG 33842
Fecha: 28/04/2010 11:52:16



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 la 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 12h 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 cuando se asocian IBP (sin especificar) con clopidogrel³, otros no muestran una diferencia significativa cuando se asocian otros IBP diferentes a omeprazol⁴⁻⁶. 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 2009/07¹ 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^{3, 9,11}. 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



MINISTERIO SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 18729 / RG 33842
Fecha: 26/04/2010 11:52:18



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, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Política Social
Subdirección de Uso Humano
D. César Hernández García

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2009/07 de 3 de junio de 2009: "Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones". Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
2. European Medicines Agency. Public statement 17 march 2010: "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>
3. 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;374:989-97
4. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, LiYG, Brandt JT et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetic and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*, 2008; 48:475-84
5. 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;157:148-5
6. Sibbing D et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-719



7. 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.
8. Yasuda , et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *Intern Medicine* 2009; 48: 1725-1730
9. 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>
10. Dunn SP, 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)
11. 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.

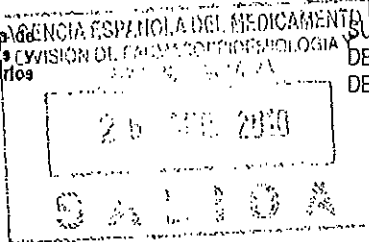


MINISTERIO SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 18729 / RG 33842
Fecha: 28/04/2010 11:52:16

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



agencia española
de medicamentos
y productos sanitarios



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

NOTA INFORMATIVA -- 2010/04

DE / FROM DIV. FARMACOEPIDEMIOLÓGICA Y FARMACOVIGILANCIA

Nº FAX / FAX:
91 88225336

26 de Abril de 2010

Pág 5

Sociedades científicas	Nº de fax
SOC. ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA	91-519 70 81
SOC. ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA	91-724 23 71
SOC. ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA	93-285 75 56
SOC. ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA	91-435 48 88
SOC. ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH)	91-571 45 86
SOC. ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (sólo por e-mail)	
SOC. ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA	93-489 41 09
SOC. ESPAÑOLA DE FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (SEFAP)	91-432 81 00
SOC. ESPAÑOLA DE MEDICINA DE FAMILIAR Y COMUNITARIA	93-317 77 72
SOC. ESPAÑOLA DE MEDICINA GENERAL	91-364 41 21
SOC. ESPAÑOLA DE MEDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA (SEMERGEN)	91-431-06 11
SOC. ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA Y UNIDADES CORONARIAS	91-502 12 14
SOC. ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA	91-402 76 91
SOC. ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA	91- 578 11 33
SOC. ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA	91-564 79 44
SOC. ESPAÑOLA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS (SEMES)	91-570 89 11
SOC. ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA	93-285 75 56

Adjuntamos Nota Informativa 2010/04, referente a: "INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO"
Rogamos la máxima difusión
Un cordial saludo,

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CÓRREO ELECTRÓNICO

vigilancia@agemed.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 8225330
FAX: 91 8225336