

Boletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

Número 24. Junio 2009

PREMIOS AEMPS DE FARMACOVIGILANCIA 2009

Con motivo del cumplimiento del vigésimoquinto aniversario del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) decidió instaurar la concesión de los «Premios AEMPS de Farmacovigilancia», con los que se pretende reconocer la labor de aquellos profesionales que han tenido una destacada contribución a esta importante actividad de salud pública.

El Ministerio de Sanidad y Política Social, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entregó en el marco de las IX Jornadas de Farmacovigilancia, celebradas recientemente en Oviedo, sus primeros premios para reconocer el trabajo en farmacovigilancia en nuestro país: los **Premios AEMPS de Farmacovigilancia 2009**.

Los premios han recaído en los médicos Ángel Hernández (Andalucía), Francisca González (Aragón) y Pilar García (Castilla y León), por su contribución a la generación de importantes señales de farmacovigilancia y su labor docente e investigadora sobre la seguridad de los medicamentos.

El premio ha sido concedido a **Francisca González Rubio**, médico de familia del Equipo de Atención Primaria del Centro de Salud Delicias Sur de Zaragoza, a propuesta del Centro de Farmacovigilancia de Aragón, por su constante cooperación en la notificación de sospechas de reacciones adversas, su entusiasta labor pedagógica respecto a la farmacovigilancia con los nuevos médicos de familia y su participación en importantes proyectos de seguridad de medicamentos como BIFAP y APEAS.

PLAN DE FARMACOVIGILANCIA PARA LOS ANTIVIRALES UTILIZADOS EN LA NUEVA GRIPE A/H1N1

Quién debe notificar: todos los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas (RAM) al Centro Autónomo correspondiente (en nuestro caso al Centro de Farmacovigilancia de Aragón), tanto los clínicos que atiendan directamente a los pacientes o a las personas con las que hayan tenido contacto, como los profesionales sanitarios relacionados con la vigilancia epidemiológica y salud pública que tengan conocimiento de las sospechas de RAM.

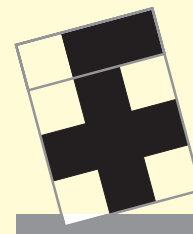
Cómo notificar: se utilizará cualquiera de los medios habituales (tarjeta amarilla, vía electrónica...).

Qué notificar: todo signo o síntoma nuevo que aparezca en una persona que haya tomado un antiviral y que no tenga una causa alternativa mucho más probable constituye una sospecha de reacción adversa (RAM) que debe ser notificada, aunque no pueda confirmarse. Se debe prestar especial atención a las alteraciones cutáneas, hepáticas y neuropsiquiátricas, y a sus posibles complicaciones.

Los antivirales utilizados pueden ser:

- **Tamiflu® (oseltamivir) 75 mg cápsulas y suspensión oral**
- **Oseltamivir solución oral**

- **PREMIOS AEMPS DE FARMACOVIGILANCIA 2009**
- **PLAN DE FARMACOVIGILANCIA PARA LOS ANTIVIRALES UTILIZADOS EN LA NUEVA GRIPE A/H1N1**
- **NOTAS INFORMATIVAS**
 - **POSIBLE INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES**
 - **SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: CONCLUSIONES DEL COMITÉ DE EXPERTOS**



CENTRO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE ARAGON

- **Oseltamivir comprimidos**
- **Relenza® (zanamivir) inhalaciones**

Se hará especial hincapié en la notificación de los efectos adversos **graves** relacionados con estos antivirales y los signos y síntomas que se valoren como médicamente importantes, a criterio del notificador. Se debe indicar claramente el nombre comercial del medicamento (Tamiflu® o Relenza®), la indicación terapéutica (de tratamiento o profilaxis), la dosis administrada y el **lote** que figura en el envase utilizado por el

paciente. Si es una preparación líquida de solución oral de oseltamivir se indicará el número de lote que figura en la etiqueta del envase.

En los casos de **falta de eficacia** de estos antivirales, tanto en tratamiento de los casos, como en uso profiláctico en las personas que hayan tenido contacto, el profesional sanitario notificará el caso una vez compruebe que el tratamiento pausado se ha recibido y sospeche de falta de eficacia al presentar el paciente síntomas gripales y diagnosticarle gripe A (H1N1).

Notas informativas

POSIBLE INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

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 ateroscleróticos 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 (ver indicaciones específicas en la ficha técnica de cada medicamento). 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 pa-

ra 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 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 incluidas en las fichas técnicas de Iscover® y Plavix®, disponibles en www.agemed.es**

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)

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: CONCLUSIONES DEL COMITÉ DE EXPERTOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha estado evaluando de forma exhaustiva la calidad y la seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH), en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias de los Estados miembro de la UE.

La citada evaluación incluía la revisión de todos los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, la de todos aquellos registrados en la base de datos europea, y en especial, la de los dos que ocurrieron en Valencia tras la administración de la segunda dosis de dicha vacuna con una proximidad geográfica y temporal muy estrecha. La notificación de estos casos determinó que el Ministerio de Sanidad y Consumo ordenara, como medida de precaución, la suspensión de la administración, distribución y dispensación del lote al que pertenecían las vacunas administradas.

Para la evaluación de estos casos, la AEMPS constituyó un Comité formado por expertos en las diversas áreas consideradas de relevancia (neurología, neuropediatría, psiquiatría, inmunología, virología, epidemiología, salud pública, farmacovigilancia y evaluación de la calidad de vacunas). Así mismo, el Comité contó con la participación de asesores en áreas específicas.

Finalizado el trabajo de dicho Comité, la AEMPS hace públicas sus conclusiones al considerarlas de interés general, y en particular para los profesionales sanitarios:

El Comité ha examinado los datos de todos los casos comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a la base de datos europea, en los que aparece el término “convulsiones” tras la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano.

De manera especial el Comité examinó en profundidad los casos de las adolescentes de Valencia que fueron objeto de la alerta, incluyendo los distintos informes clínicos emitidos y todas las pruebas practicadas. Se discutió ampliamente toda la información con el equipo médico que atendió a las adolescentes. Junto a estos casos, el Comité también examinó exhaustivamente los datos y las pruebas del caso notificado en las Islas Baleares.

Las conclusiones a las que ha llegado el Comité son las siguientes:

- Las características clínicas y la ausencia de signos eléctricos, de neuroimagen y analíticos indican que los episodios paroxísticos que presentaron las adolescentes de Valencia no se corresponden con una enfermedad o lesión neurológica, cardiológica o sistémica. La misma valoración cabe hacer de los episodios de la adolescente de las Islas Baleares.
- La estrecha relación temporal con la vacunación en los dos casos de Valencia indica que la administración de la vacuna pudo actuar como un precipitante del cuadro clínico, pero no se ha encontrado ninguna prueba que apoye una relación biológica con la vacuna.
- La AEMPS y la EMEA descartan que el lote de la vacuna administrado a las adolescentes de Valencia presente defectos de calidad, lo cual, a su vez, es coherente con el hecho epidemiológico de que no se hayan detectado ni en España ni en la Unión Europea casos con un patrón clínico similar a los dos de Valencia, a pesar de haberse distribuido decenas de miles de dosis del mismo lote.
- Los equipos médicos del Hospital Clínico de Valencia y del Hospital Son Dureta actuaron, en todo momento, de forma correcta.

A la luz de la valoración hecha por el Comité de Expertos, así como de la exhaustiva revisión realizada por la AEMPS y el resto de agencias europeas respecto a todos los casos de convulsiones notificados, se considera necesario informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1. La administración de las vacunas frente al VPH se puede asociar a **síncope** y como consecuencia del cual pueden ocurrir movimientos musculares que semejan convulsiones. Se aconseja, por tanto, que se extreme la precaución para evitar dichos síncope o las caídas derivadas del mismo. De acuerdo con un estudio realizado por el

Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América¹ no hay diferencia en la incidencia de síncope entre las vacunas frente al VPH y otras vacunas que se administran en la adolescencia.

2. Aunque se han notificado casos de **convulsiones** tanto en España como en otros países tras la administración de las vacunas frente al VPH, el análisis que se ha hecho de los mismos no sugiere que las vacunas incrementen el riesgo. En esta misma línea apunta el estudio mencionado anteriormente¹, donde se muestra que la incidencia de “convulsiones” que ocurren después de haber administrado las vacunas frente al VPH no es estadísticamente diferente de la incidencia que presentan otras vacunas que se administran también en la adolescencia.
3. De acuerdo con la valoración del Comité de Expertos, la AEMPS concluye que, tanto en los dos casos notificados en Valencia como en el caso notificado en Baleares, la **ausencia de una base biológica** que explique la posible asociación entre los trastornos paroxísticos presentados y las vacunas, hace muy improbable que dichos cuadros puedan considerarse como reacciones adversas a las mismas.
4. De acuerdo con todos los análisis realizados, tanto la AEMPS como la EMEA confirman que el lote de vacuna involucrado **no presenta ningún defecto de calidad**.

5. La AEMPS concluye, finalmente, que la **relación beneficio-riesgo** de las vacunas frente al VPH no ha sufrido variación y sigue siendo favorable.

La AEMPS, en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias europeas, continuará realizando una exhaustiva revisión de toda la información disponible sobre la seguridad de las vacunas frente al VPH y mantendrá informados a los profesionales sanitarios y usuarios de cualquier novedad que se juzgue relevante para la salud pública.

Referencias

1. Gee J, Naleway A, Shui I. Vaccine Safety Datalink Project: Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4). Disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/mtg-slides-oct08/14-5-hpv.pdf> y <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-oct08.pdf>.

¡NOTIFIQUE POR VÍA ELECTRÓNICA!

<https://www.saludpublicaaragon.com/>

(en el apartado Farmacovigilancia, Notificaciones/Tarjeta amarilla).

¡NOTIFIQUE POR TELÉFONO!

Si no dispone de tarjetas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospecha de reacciones adversas al teléfono **976 71 45 57**

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia Humana

**GOBIERNO
DE ARAGON**

Departamento de Salud y Consumo