



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

1699/CNFV/DFV/DNFD
18 de diciembre de 2014

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD


De: **MAGÍSTER JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

LA FDA EVALÚA EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON LA TERAPIA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA, CONFORME LOS DATOS PRELIMINARES DE LOS ENSAYOS MUESTRAN BENEFICIOS, PERO TAMBIÉN UN MAYOR RIESGO DE MUERTE POR CAUSAS NO CARDIOVASCULARES.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS Y ENTIDADES INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Estados Unidos de América: Los fármacos antiplaquetarios se utilizan para tratar enfermedades del corazón y prevenir la formación de coágulos de sangre. Los fármacos antiplaquetarios se pueden prescribir para los pacientes que tienen o han tenido la enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho (dolor de pecho), los accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios (AIT), o enfermedad arterial periférica. Los fármacos antiplaquetarios también se pueden utilizar después de la angioplastia y colocación de un stent, después de la cirugía de bypass del corazón o de la válvula de reemplazo o para prevenir la formación de coágulos de sangre en las personas con fibrilación auricular.

La FDA está evaluando los datos preliminares de un ensayo clínico en el que el tratamiento con una doble terapia anticoagulante (antiagregante plaquetario) de 30 meses de duración disminuyó el riesgo de sufrir ataques cardíacos y de que se formaran coágulos en los stents, pero aumentó el riesgo general de muerte, en comparación con el tratamiento de 12 meses. El ensayo clínico comparó 30 meses con 12 meses de tratamiento con doble terapia antiagregante plaquetaria a base de aspirina y, ya sea Clopidogrel (Plavix) o Prasugrel (Effient), tras el implante de stents coronarios para la liberación de fármacos. Estos stents son pequeñas cánulas recubiertas de medicamento que se insertan en las arterias del corazón que sufren estrechamiento para mantenerlas abiertas y mantener el flujo de sangre al corazón. El Clopidogrel y el Prasugrel son medicinas importantes en la prevención de infartos de miocardio, derrames cerebrales y otras enfermedades relacionadas con los coágulos.

La FDA cree que los beneficios de la terapia a base de Clopidogrel (Plavix) y Prasugrel (Effient) siguen siendo mayores que los riesgos potenciales para los usos aprobados. Los pacientes no deben dejar de tomar estos medicamentos, porque hacerlo puede aumentar el riesgo de presentar ataques cardíacos, coágulos en la sangre, derrames cerebrales y otros problemas cardiovasculares significativos. Al presente, los profesionales de la salud no deben modificar la manera en que prescriben estos medicamentos.

El ensayo para la Doble Terapia Antiagregante Plaquetaria (DTAP) fue publicado en el New England Journal of Medicine el 14 de noviembre de 2014. La FDA no ha evaluado los resultados de este ensayo clínico ni HA llegado a ninguna conclusión sustentada en sus resultados. La FDA comunica esta información de seguridad, mientras continua evaluando los resultados de este ensayo, así como otros datos disponibles, por lo que darán a conocer sus conclusiones y recomendaciones definitivas una vez que concluyan con la evaluación.

El ensayo DTAP es resultado de una colaboración público-privada para estudiar la duración óptima que debe tener la terapia antiagregante plaquetaria después de la implantación de stents. El ensayo examinó los efectos de esta terapia cuando la duración es de 12 meses, en comparación con 30 meses, en aproximadamente 10,000 pacientes que tenían un stent coronario para la liberación de fármacos implantados. Los riesgos de sufrir una trombosis en el stent y ataques cardíacos en el grupo que recibió el tratamiento de 30 meses fueron reducidos en comparación con el de 12 meses. Sin embargo, la tasa de mortalidad fue mayor en el grupo que recibió el tratamiento por 30 meses. La mayor tasa de mortalidad se explica en gran parte por un aumento en el número de muertes por causas no cardiovasculares, principalmente cáncer y traumatismos. El mayor riesgo de muerte con el tratamiento más prolongado se observó en los pacientes a los que se administró Clopidogrel, pero no en los que recibieron Prasugrel. Cabe señalar que no se ha informado de un aumento en el número de muertes por causas no cardiovasculares en ensayos amplios anteriores que estudiaron el Clopidogrel para el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares.

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812, PANAMA 0816, PANAMA

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsimile: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa



salud

Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

Síntesis de los datos: El DTAP fue un ensayo clínico aleatorio a doble ciego con control de placebo que examinó el uso de la doble terapia antiagregante plaquetaria (Aspirina con Clopidogrel o con Prasugrel) en pacientes sujetos a intervenciones coronarias percutáneas con implante de stents. Los investigadores seleccionaron los agentes antiagregantes plaquetarios que habrían de administrarse a los pacientes, de modo que aproximadamente dos terceras partes de ellos recibieron Clopidogrel y la otra tercera parte Prasugrel. A la mayoría de los pacientes se les implantaron stents con liberación de fármacos (86%); a 14% de ellos se les implantaron stents sólo de metal. Todos los pacientes recibieron la doble terapia antiagregante plaquetaria por 12 meses, y luego se les seleccionó al azar, ya sea para continuar el tratamiento por otros 18 meses en el grupo de 30 meses, o para recibir Aspirina y un placebo en el grupo de 12 meses. A todos los pacientes del estudio se les dio seguimiento por un total de 33 meses.

En los pacientes con stents para la liberación de fármacos, el ensayo llegó a sus dos desenlaces principales: una reducción del riesgo de sufrir una trombosis en el stent (riesgo de un 1.4% para el grupo de 12 meses, en comparación con un 0.4% para el de 30 meses; índice de riesgo [IR] de 0.29, $p < 0.001$) y una reducción en el número de incidentes cardiovasculares y cerebrovasculares significativos (desenlace combinado de todas las causas muerte —infarto de miocardio y derrame cerebral— de un 4.3% para el grupo de 30 meses, en comparación con un 5.9% para el de 12 meses; IR de 0.71, $p < 0.001$). La reducción del riesgo de sufrir un incidente cardiovascular o cerebrovascular significativo se debió a una disminución en la tasa de infartos de miocardio no fatales, sin diferencias en las tasas de mortalidad por causas cardiovasculares o derrames cerebrales.

Sin embargo, en los pacientes con un stent para la liberación de fármacos, la tasa general de mortalidad aumentó entre quienes recibieron la doble terapia antiagregante plaquetaria por 30 meses, en comparación con los que la recibieron por 12 meses (2.0% vs. 1.5%, respectivamente), lo cual se explica por un aumento en el número de muertes por causas no cardiovasculares (1% vs. 0.5%; IR de 2.2, $p = 0.002$). Las causas no cardiovasculares de muerte más frecuentes fueron: cáncer (34 vs. 17 muertes) y traumatismo (8 vs. 2 muertes) para los 30 meses y los 12 meses de terapia, respectivamente. El aumento general de la mortalidad se observó en el grupo que recibió Clopidogrel (2.2% vs. 1.5%, respectivamente) pero no en el que recibió Prasugrel (1.6% vs. 1.6%). Cabe señalar que en otros ensayos amplios para estudiar el Clopidogrel no se ha observado un aumento en el riesgo de muerte por causas no cardiovasculares. Los resultados en los pacientes a los que se les implantaron stents sólo de metal aún están siendo evaluados. La FDA continuará evaluando la información de este ensayo y otros datos disponibles e informará al respecto una vez que concluyan los análisis.

Panamá: Se ha recibido en el CNFV, por parte de uno de los laboratorios que proporcionaron los medicamentos utilizados en el estudio DAPT, nota en donde nos dan a conocer que el Instituto de Investigación Clínica de Harvard (conocido por sus siglas en inglés como HCRI) y la FDA han dado a conocer los resultados finales del estudio de Doble Terapia Antiplaquetaria (DAPT), los cuales concluyeron que los principales criterios de valoración fueron alcanzados y que los riesgos de trombosis del stent y los ataques al corazón en el grupo que recibió tratamiento por 30 meses se redujeron en comparación con los de 12 meses.

Este estudio mostró un aumento en la tasa de mortalidad no cardiovascular entre los pacientes que recibieron tratamiento por 30 meses con Clopidogrel más Aspirina. Este hallazgo está en los datos preliminares dados a conocer por la FDA. Según el HCRI en los dos grupos de estudio no existían diferencias entre las nuevas apariciones de cáncer reportados en el transcurso del estudio, sin embargo, hubo 22 sujetos más con cáncer en la línea basal para el grupo de tratados en 30 meses.

Después que el estudio terminó, se realizó un análisis ciego post hoc de sensibilidad de las muertes relacionadas con cáncer y este análisis identificó un desequilibrio en el grupo de tratamiento a largo plazo con el diagnóstico de cáncer que lleva a la muerte. (8 sujetos frente a 1 en el grupo placebo). Cuando estos sujetos fueron excluidos las diferencias en la mortalidad entre los dos grupos de estudio ya no fueron significativas.

En cuanto al Clopidogrel en nuestro país hay 26 productos con registro sanitario vigente de acuerdo a la base de datos de la Dirección y se han recibido dos notificaciones de sospechas de reacciones adversas y las reacciones adversas notificadas ambas fueron clasificadas como cuadros de reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad. También de este principio activo se han emitido diversas notas informativas:

- Posible interacción de Clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones. Junio/2009. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/comunicado-_posible_interaccion_de_clopidogrel_con_los_inhibidores_de_la_bomba_de_protones.pdf
- Actualización del etiquetado de bisulfato de Clopidogrel, para alertar a los profesionales de la salud acerca de una interacción medicamentosa con Omeprazol. Diciembre/2009. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/clopidogrel_omeprazol.pdf
- Asociación de Clopidogrel con Hemofilia adquirida. Noviembre/2013. <http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/clopidogrel.pdf>

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812, PANAMÁ 0816, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímile: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

En referencia al Prasugrel en nuestro país hay 2 productos con registro sanitario vigente y a la fecha no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas, pero si se han emitido dos notas informativas:

- Prasugrel utilizado en pacientes con angina inestable, con o sin elevación del segmento ST e infarto del miocardio. Recomendaciones y restricciones de uso. Marzo/2014. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_informativa_de_prasugrel.pdf
- Prasugrel: asociación con el aumento de riesgo de hemorragias en pacientes tratados en el hospital por ciertos tipos de ataques al corazón. Septiembre/2014. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_inf_1049_prasugrel.pdf

Se recomiendan a los profesionales de la salud tomar en cuenta esta información al momento de prescribir productos con estos principios activos.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Referencias:

1. FDA Drug Safety Communication. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm423079.htm>
 - a. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, y otros. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stents (Doce o treinta meses de doble terapia antiagregante plaquetaria tras el implante de estents para la liberación de fármacos). New England Journal of Medicine. Versión en línea previa a su impresión, del 16 de noviembre de 2014.
 - b. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand ST, y otros. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions (Justificación y diseño del estudio sobre la doble terapia antiagregante plaquetaria; un posible ensayo multicéntrico aleatorio a doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la doble terapia antiagregante plaquetaria de 12 meses de duración en comparación con la de 30 meses en sujetos sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, ya sea con un implante de estents para la liberación de fármacos o de estents sólo de metal para el tratamiento de lesiones de la arteria coronaria). American Heart Journal 2010; 160: 1035-1041.
2. FDA. Science & Research. The Dual Antiplatelet Therapy Study. <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/spotlightoncpiprojects/ucm171900.htm>
3. Página Web del Ministerio de Salud de Panamá. [http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados?title=&field_decree_date_value\[value\]\[year\]=](http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados?title=&field_decree_date_value[value][year]=)
4. Base de Datos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.
5. Expedientes de Prasugrel y Clopidogrel del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

IC/CNFV _____ ÚLTIMA LÍNEA _____