

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2014

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

Esta memoria describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco durante el año 2014.

A modo de resumen se destaca lo siguiente:

1º Número de notificaciones. Durante el año 2014 ha disminuido ligeramente el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos registradas. Por una parte, se han recibido **793** notificaciones mediante tarjetas amarillas (868 en 2013, 852 en 2012 y 847 en 2011), véase la figura 1. Además, también ha disminuido el nº de notificaciones enviadas por la industria farmacéutica (**296**), fueron 350 en 2013, y 308 en 2012 (la industria remite seguimientos de un mismo caso, varios laboratorios pueden notificar un mismo caso y la información puede provenir de más de una vía); por ello, la cifra de notificaciones de la Industria registradas finalmente fue de **153**.

Por otra parte, durante el año 2014 se ha retomado la monitorización sistemática de las consultas al Servicio de urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo, a través de Osabide Global, que se describe con más detalle en la página 12. Mediante esta vía se han recogido, como Estudios de Profesionales sanitarios, **72** notificaciones.

Sin embargo, debido a que un mismo caso puede notificarse doblemente, vía tarjeta amarilla e industria, a las cifras anteriores debe restarse 17 casos de notificación duplicada, por lo que el nº total de notificaciones cargadas en 2014 en la base de datos del Sistema español de Farmacovigilancia (FEDRA) ha sido de **1001**, véase la figura 2.

El descenso antes señalado en el nº de notificaciones ha sido más notorio en la notificación de médicos especialistas, que son por otra parte y en general reacciones graves. Es por ello que resulta importante que se incorpore el registro de RAM en Alertas de Osabide Global, asunto en el que viene trabajando la Subdirección de Calidad de Osakidetza y que se encuentra más cerca de su implantación.

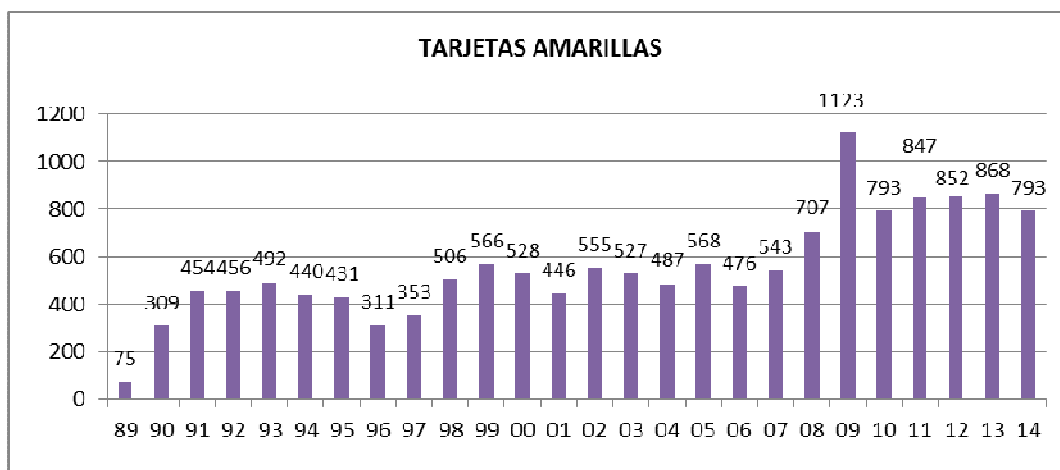


Figura 1. Evolución del número de tarjetas amarillas por año.

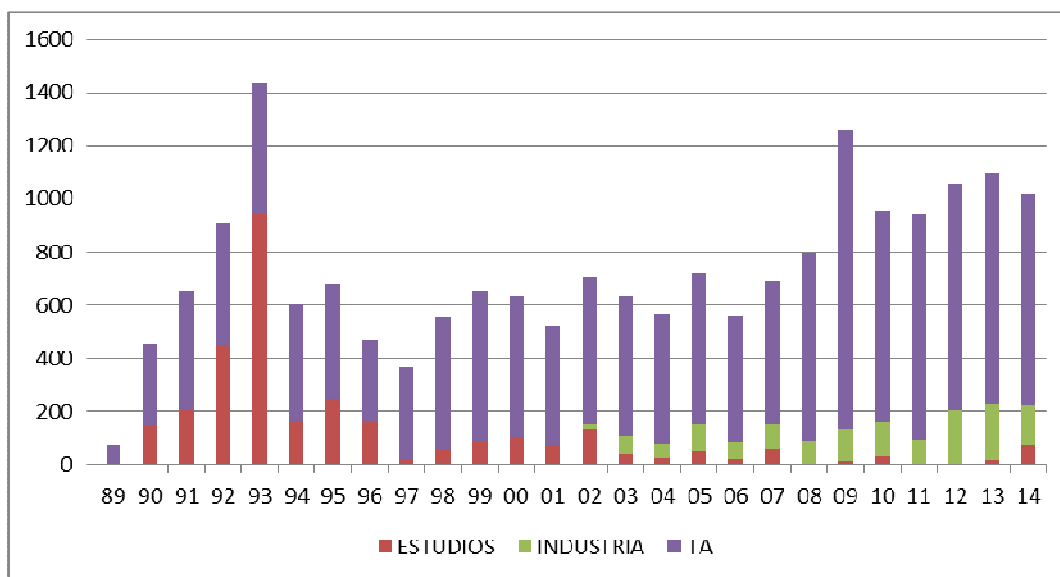


Figura 2. Evolución del número total de notificaciones (Estudios, Industria, Tarjeta Amarilla) por año.

2º Notificadores nuevos. La incorporación de nuevos notificadores es indicativa de la extensión del Programa de Farmacovigilancia, ya que supone que profesionales que hasta entonces no han notificado lo hacen por primera vez y es de suponer que continuarán haciéndolo.

En el año 2014 ha habido 87 nuevos notificadores, 63 médicos, 14 farmacéuticos y 10 Diplomados Universitarios de Enfermería (DUE) (pag. 20). Estas cifras, inferiores a las de 2013, sobre todo en el nº de nuevos médicos y, dado que hay escaso crecimiento vegetativo de las plantillas de personal, parecen traducir la dificultad de incorporar a profesionales que a pesar de conocer el Programa de notificación nunca han comunicado.

3º Indicadores de notificación de las Organizaciones asistenciales de Osakidetza (Comunicación de reacciones adversas graves y/o desconocidas). El año 2008, con la finalidad de mejorar la infranotificación procedente de hospitales de la red pública, se introdujo en los Contratos Programa del Departamento de Salud con las Organizaciones de Servicios de Asistencia Especializada de Osakidetza, los indicadores de notificación de efectos adversos graves y de efectos adversos desconocidos, de forma similar a como se venía aplicando desde hacía años en la asistencia primaria, y cuyo cumplimiento reporta una puntuación en dicho Contrato. Las cifras establecidas para el cumplimiento de los indicadores, tanto en Asistencia Especializada como en Asistencia Primaria, fueron 30 notificaciones de efectos adversos graves por mil médicos y año y/o 30 notificaciones de efectos no descritos. Con la anterior cifra de cada Organización de Servicios y la plantilla del grupo A1, proporcionada por Servicios Centrales, se han calculado las cifras correspondientes a cada Organización, corregidas por plantilla.

La Unidad de Farmacovigilancia ha enviado **trimestralmente** a las Inspecciones de Farmacia de cada Dirección Territorial de Salud, para que éstas los transmitan a las Direcciones de las Organizaciones de Servicios de Osakidetza y otros hospitales, los datos de notificación y cumplimiento de dichos indicadores.

Debido a la reorganización asistencial de las Organizaciones de Servicios y la creación de las Organizaciones de Servicios Integrados, que agrupan en la misma organización (incluida plantilla) tanto los centros de asistencia primaria como su hospital de referencia, la distinción del indicador en primaria y en hospitales no es adecuada en la actualidad. Por ello, se han recogido en una sola tabla (Tabla 1) los indicadores, de acuerdo con la situación de las Organizaciones de Servicios vigente en 2014.

Para las notificaciones graves, en el año 2014, como se puede observar en la tabla 1, todas las OSI y Comarcas de Primaria existentes alcanzaron o superaron el indicador establecido, excepto los Hospitales Universitarios de Araba, Cruces y Donostia y Hospitales de Media estancia (Leza y Gorniz).

Tabla 1. Indicadores de notificación de reacciones adversas graves o desconocidas (1/01/2014-31/12/2014).

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
COMARCA ARABA	10	3	≥ 8
COMARCA URIBE	10	14	≥ 6
COMARCA EZKER-ENKARTERRI	11	1	≥ 4
OSI BARAKALDO SESTAO	8	2	≥ 7
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	152	22	≥ 20
OSI BILBAO BASURTO	39	16	≥ 28
OSI ALTO DEBA	7	5	≥ 5
OSI BIDASOA	5	3	≥ 5
OSI GOIERRI ALTO UROLA	8	-	≥ 7
OSI BAJO DEBA	7	8	≥ 7
COMARCA GIPUZKOA	25	15	≥ 11
HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA	12	2	≥ 18
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES	18	5	≥ 25
HOSPITAL LEZA	-	-	≥ 1
HOSPITAL SANTA MARINA	1	1	≥ 1
HOSPITAL GORLIZ	-	1	≥ 1
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA	12	2	≥ 22

Para las notificaciones desconocidas/poco conocidas, como se puede observar en la misma tabla, solo las Comarcas de Primaria Uribe y Gipuzkoa, las OSI Barrualde en Bizkaia, Alto Deba, Bajo Deba y Gipuzkoa, y los hospitales de Santa Marina y Gorliz, alcanzaron o superaron el indicador.

Respecto a la notificación desde la Asistencia Psiquiátrica, solamente la RSM Araba ha superado el estándar fijado para las notificaciones graves. (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (periodo 1/01/2014-31/12/2014). Salud Mental.

	INDICADORES		Estándar fijado
	Graves (nº)	Desconocidas (nº)	Graves y/o Desconocidas (nº)
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	6	1	≥ 2
BIZKAIA	4	1	≥ 6
GIPUZKOA	-	-	≥ 2

4º Comunicación procedente de Osatek. Desde 2006 la Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste acaecidas en sus diversos centros y las envía periódicamente a la Unidad de Farmacovigilancia. Fruto de esta colaboración, durante el año 2014 se han recibido 33 notificaciones, fueron 43 en 2013, 32 en 2012 y 24 en 2011.

5º Comunicación a través de Osabide Primaria. Desde el 15 de abril de 2009 la Unidad de Farmacovigilancia recibe semanalmente los episodios de reacciones adversas a medicamentos registrados en Osabide Primaria. Este procedimiento que automatiza la comunicación a la Unidad de Farmacovigilancia, supone por una parte, cumplir con la legislación vigente en Farmacovigilancia, que obliga a comunicar dichos acontecimientos, y a la vez, evita burocracia innecesaria (reescribir en un formulario dichos datos). Además, el médico al realizar su trabajo natural, escribe en la hª clínica electrónica los episodios de acontecimientos adversos que observa en su práctica habitual, con lo cual ya está notificando.

Mediante este sistema, durante el año 2014 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 276 casos (página 18). Teniendo en cuenta que fueron 227 en 2013, 202 en 2012, 215 en 2011, 111 en 2010 y 24 en 2009, cuando comenzó a utilizarse, resulta destacable que en la actualidad este sistema es uno de los pilares de la notificación en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

6º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. Desde agosto de 2008 en que se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a través del correo electrónico, a la dirección e-mail de la Unidad de Farmacovigilancia, todo profesional que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2014 en dicho formato 170 notificaciones (Tabla 5, página 17), fueron 255 en 2013, 208 en 2012 y 2011, habiendo sido 184 notificaciones en 2010, lo que supone, en la actualidad, el 16,9% del total de notificaciones recibidas en 2014.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan un importante número de consultas a los técnicos de la Unidad. Conscientes de su importancia, en términos no sólo informativos sino también educativos, se dedica un importante esfuerzo en la prontitud y calidad de la respuesta, contestando por teléfono el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 33. En el año 2014 ha habido 62 consultas. Teniendo en cuenta que fueron 89 consultas en 2013, 71 en 2012, 119 en 2011, 95 en 2010, 98 en 2009 y 131 en 2008, asistimos a un notable descenso, cuyas causas deberían analizarse.

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información recogida por la Unidad de Farmacovigilancia y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo del mismo.

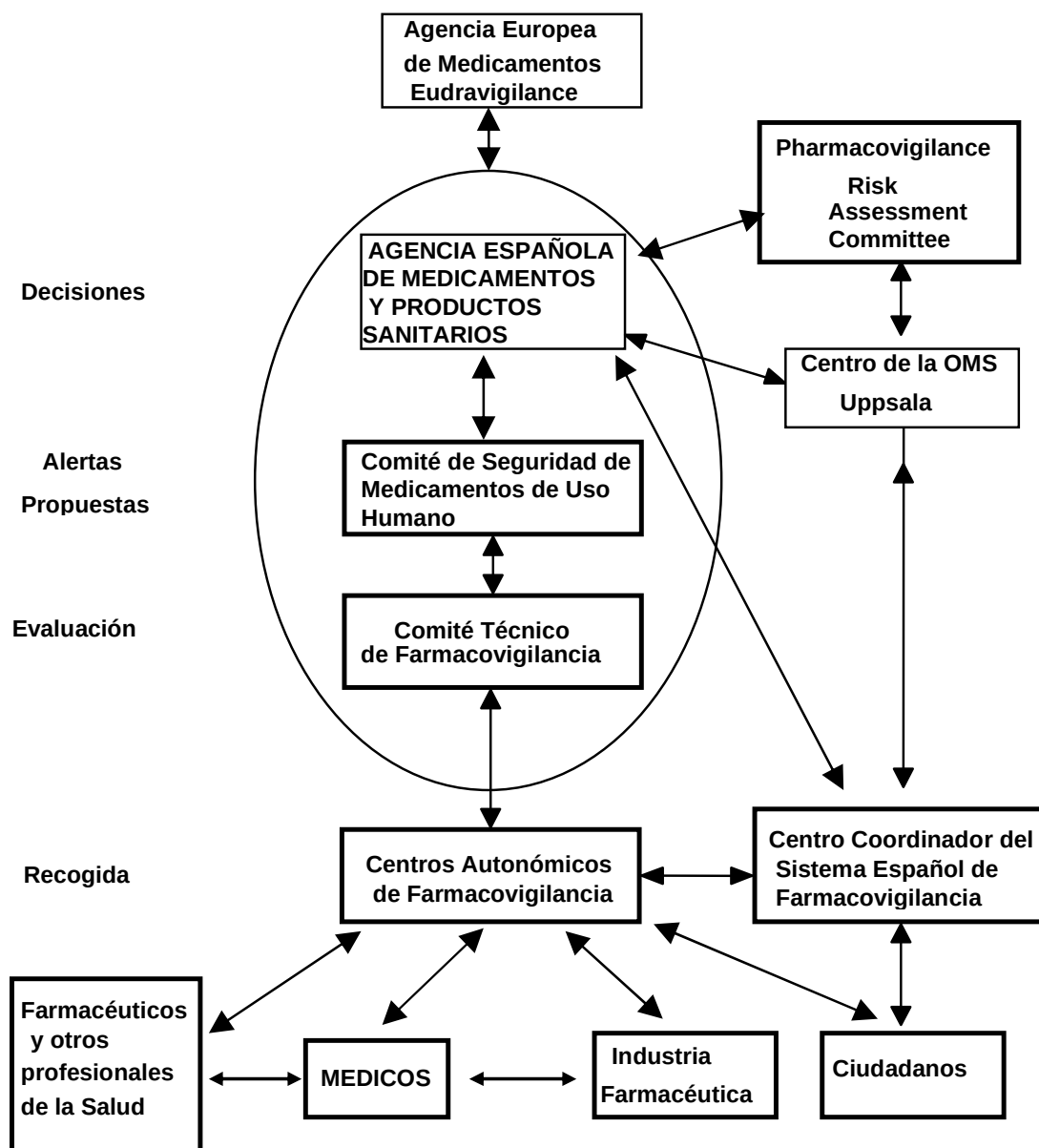


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad.

GASTO DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Costes de personal

El personal de la Unidad de Farmacovigilancia lo componen dos personas en jornada laboral completa, 1 médico farmacólogo clínico (plantilla) y una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria (plantilla), ambos con categoría de FEA, además de una secretaria (compartida, **30%**, con el Comité Etico de Investigación Clínica) con categoría de auxiliar administrativa. Las retribuciones correspondientes a los mismos han sido:

164.667,04 €

Costes directos

Consumo otros aprovisionamientos: (Material oficina, material informático inventariable, edición de boletines y tarjetas etc.) 1.857,79 €

Servicios exteriores: (Viajes, comunicaciones, reuniones, libros, publicaciones, etc.) 4.198,20€

Costes indirectos y/o estructurales

Utilización otros servicios del hospital: (Edificio, limpieza, lencería, mantenimiento, estructura, etc.). 32.155,13 €

TOTAL GASTOS 2014 202.878,16 €

COMITÉ TÉCNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco regulado mediante Decreto 239/2002, entre otras disposiciones, estableció la creación de un Comité Técnico de Farmacovigilancia para el asesoramiento y apoyo a la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco, responsable del Programa de Farmacovigilancia. El Comité renovó sus miembros, por nombramiento de 4/01/2010 del Excmo Sr. Consejero de Sanidad y Consumo, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- D. Carmelo Aguirre Gómez. Unidad de Farmacovigilancia
- Dña. Montserrat García García. Unidad de Farmacovigilancia
- D. Iñigo Aizpurua Imaz. Dirección de Farmacia
- D. Jesús Fernández de Mendiola Espino. Médico Atención Primaria
- D. Ramón Saracho Rotaache. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.
- El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2014.

BOLETINES DE TARJETA AMARILLA

Durante el año 2014 la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios dos boletines generales, marzo (boletín nº 37) y septiembre (boletín nº 38) y un boletín especial (dirigido a los radiólogos de la red de Osakidetza) (**Anexo I**).

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITÉ TÉCNICO

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el esquema de la página 7), de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 1275/2011 que aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), existe un Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTSEFV), del que forman parte la AEMPS y las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el

SEFV-H y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Durante el año 2014 se han celebrado 8 reuniones (11 marzo, 3 abril, 19 mayo, 23 junio, 23 septiembre, 30 octubre, 21 noviembre y 11 diciembre) (4 presenciales y 4 mediante teleconferencia). Algunos de los temas tratados en estas reuniones han sido:

11 de marzo

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - o Cese del tratamiento con rituximab y reactivación de la hepatitis B
 - o Iomeron® actualización de seguridad
 - o Olmesartan y enteropatía similar a esprue
 - o Casos de hipo asociados a Inzitan® y Celestone-Cronodose®

3 de abril (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - o Clorato potásico aromatizado Orravan® e intoxicación accidental en niños

19 de mayo

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - o Estanozolol - ACV y Estanozolol - hepatitis
 - o Pancreatitis asociada con omeprazol y pantoprazol

23 de junio (reunión virtual)

- Guía Europea de Implementación de la ISO ICSR E2B
- Aprobación del “Procedimiento de gestión de señales en el SEFV-H”

23 de septiembre

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:

- o Everolimus y linfedema

30 de octubre (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - o Mirabegron y edemas
- Se aprueba el “Reglamento del Comité Técnico del SEFV-H”

21 de noviembre

- Presentación del Plan de Formación 2015 del SEFV-H
- Se acuerdan una serie de consensos para la codificación de notificaciones sobre hepatotoxicidad

11 de diciembre (reunión virtual)

- Temas presentados por los Centros del SEFV-H:
 - o Amiodarona y pancreatitis
- Plan de Formación 2015 del SEFV-H

ESTANCIA FORMATIVA EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

Desde la creación de la Unidad de Farmacovigilancia en 1989 ésta ha recibido profesionales en formación de diversa condición y origen, tanto en estancias inferiores a una semana (estudiantes de medicina pregrado, estudiantes de farmacia extranjeros, estudiantes de master de farmacología de la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 4º año de residencia, cuya estancia en la Unidad de Farmacovigilancia es una rotación reglada, aprobada por la Comisión de Docencia del Hospital Galdakao-Usansolo y calificada en la correspondiente Hoja de evaluación de la rotación.

Como objetivo general la estancia en la Unidad de Farmacovigilancia ha de proporcionar al alumno el conocimiento del método de trabajo del Sistema Español de

Farmacovigilancia, así como su estructura y funcionamiento, lo que le permitirá ser un agente activo en farmacovigilancia en su lugar de trabajo habitual, presente o futuro.

Como objetivos específicos el alumno ha de aprender, a través del proceso natural que siguen las notificaciones, las fases sucesivas de trabajo con las notificaciones recibidas. Además, ha de conocer y familiarizarse con la consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y otras bases de datos de farmacovigilancia, así como la consulta específica de datos de seguridad de medicamentos en la Ficha Técnica y bibliografía de referencia, *Martindale*, *The extrapharmacopoeia*, *Micromedex®*, y fuentes secundarias de bibliografía, fundamentalmente PubMed. Igualmente, el alumno ha de adquirir la formación necesaria para contestar adecuadamente, mediante un informe estructurado, las consultas en demanda de información que diariamente llegan a la Unidad de Farmacovigilancia.

El año 2014, la Unidad de Farmacovigilancia recibió en mayo a una alumna de master de la Universidad de Sevilla por un período de 2 semanas.

MONITORIZACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

Al inicio de la actividad de la Unidad de Farmacovigilancia en el año 1989, se comenzó a recoger los casos de consultas en el Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo motivada por un efecto adverso de la medicación. Esta actividad que entonces se realizaba presencialmente y con una gran inversión de tiempo, debido a que a partir de diagnósticos de sospecha se leían uno a uno los Informes de Alta en Urgencias para confirmar o no, que estaban relacionados con un efecto no deseado de la medicación, es posible, en la actualidad, realizarla mediante la aplicación Osabide Global (módulo Urgencias).

La revisión alfabética de los diagnósticos codificados al alta permite, mediante la consulta informática del Informe verificar si se trata de un efecto adverso asociado a un medicamento, y en caso de que se considere relevante, su recogida.

Mediante esta vía se han recogido en 2014, como Estudios de Profesionales sanitarios, 72 notificaciones.

NOTIFICA RAM

La nueva directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/UE estableció que los estados debían incorporar, al menos, un sistema de notificación electrónica para que los ciudadanos comuniquen las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. De acuerdo con la normativa de la UE la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la red de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, desarrolló la web <https://www.notificaRAM.es> para permitir notificar directamente y de forma electrónica las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Esta página se puso a disposición de los ciudadanos y los profesionales sanitarios (PS) el 15 de enero de 2013.

Mediante este sistema la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2014 **15** notificaciones (Tabla 5 de la página 17). Estas notificaciones procedían de 7 ciudadanos y 8 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

OTRAS ACTIVIDADES

Como en años anteriores la Unidad de Farmacovigilancia ha colaborado en la docencia pregrado de los estudiantes (cinco) de la Facultad de Farmacia de la Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco, durante su período de prácticas tuteladas en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo. Los estudiantes, han realizado una estancia de una semana en la Unidad y han conocido y participado de su actividad.

INFORME DE RESULTADOS

1.- Iomeron® (iomeprol) actualización de la seguridad

El 25 de febrero 2014 se recibió en la Unidad de Farmacovigilancia el 3^{er} caso mortal asociado a Iomeron®. Se trataba de un paciente de 80 años con HTA, DM tipo 2, valvulopatía reumática, con IM leve-moderada. En 1993 se le diagnosticó de taquicardia supraventricular, con múltiples episodios posteriores. Tras la administración del contraste, para la realización de un TAC abdominal, refirió dificultad respiratoria, disminuyendo la consciencia. No presentaba reacciones cutáneas, ni edema de úvula ni de otras mucosas. Se le realizó un ECG objetivando una ACxFA no conocida a 140 lpm, con un bloqueo de rama izquierda conocido, sin alteraciones agudas de la repolarización. Finalmente, el paciente falleció. La impresión diagnóstica fue que no se trató de una reacción alérgica al contraste sino de una reacción fisiológica.

Se actualizaron los datos de seguridad del Iomeron® y se presentaron en la reunión del 11 de marzo del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que no consideró necesario adoptar medidas adicionales, ya que el aumento de riesgo de este tipo de reacciones en pacientes ancianos y/o con antecedentes cardiacos (condiciones ambas que cumplía el paciente fallecido) se encuentra descrito en la ficha técnica. A pesar de lo anterior, se consideró oportuno informar a los radiólogos del caso y recordando que se deben extremar las precauciones con estos pacientes.

El procedimiento elegido para la comunicación fue la elaboración de un boletín especial (marzo de 2014), distribuido a través del correo electrónico, restringido a los radiólogos de Osakidetza, gracias a que la Organización Central (Recursos Humanos) facilitó las listas de e-mail de los especialistas antes señalados.

2.- Clorato potásico aromatizado Orravan® e intoxicación accidental en niños

En marzo de 2014 se tuvo conocimiento de un caso de un lactante de 22 meses de edad, que ingirió 15-20 comprimidos de Clorato potásico aromatizado Orravan®, equivalente a 3-4 g de clorato potásico. Afortunadamente, gracias a la rápida actuación de los padres que llevaron al niño a un hospital, donde se tomaron las medidas terapéuticas apropiadas, el niño permaneció asintomático y no presentó fiebre ni signos de hemólisis, con valores de hemoglobina y metahemoglobina normales, por lo que fue dado de alta de la UCI pediátrica dos días después.

Se trata de un medicamento de venta libre, indicado en el alivio sintomático de la sequedad bucal y halitosis. En caso de sobredosis es una sustancia muy tóxica, dosis mortal: 5 g en adultos y 1 g en niños. Los síntomas de un intoxicación aguda incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, formación de metahemoglobina (no responde a azul de metileno), anemia hemolítica e insuficiencia renal. También puede producir convulsiones, daño hepático y coma.

Este caso se presentó en la reunión de 3 de abril de 2014 del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que validó la señal y propuso las siguientes acciones:

- Actualizar la ficha técnica y el prospecto del medicamento.
- Comprobar que el medicamento incluye en el cartonaje la advertencia de “Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños”, como está establecido para todos los medicamentos.
- Comprobar que el medicamento no presenta tapón de seguridad para niños, y en su caso, solicitar al TAC que se incorpore dada su toxicidad.

3- Resultados del Programa de Notificación

Durante el año 2014 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV un total de **793 tarjetas amarillas**.

La **industria farmacéutica** ha remitido 296 notificaciones vía electrónica (PreFedra), dentro de las que se incluyen seguimientos y casos notificados por varios laboratorios. Finalmente se han contabilizado **153 notificaciones**.

17 notificaciones han sido enviadas doblemente, por la industria y mediante tarjeta amarilla.

72 notificaciones proceden de estudios de profesionales sanitarios, monitorización del Servicio de Urgencias del Hospital Galdakao-Usansolo.

En total, durante el año 2014 se han cargado en la base de datos FEDRA **1001 notificaciones** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. La descripción detallada de las mismas (Tabla 5) es la siguiente:

TARJETAS AMARILLAS. DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		369	46,5%
Osabide Primaria	276		
HOSPITALES		351	44,3%
Hospital Galdakao-Usansolo	186		
Servicio de Farmacia	165		
Hospital Universitario Araba (Txagorritxu)	19		
Hospital Universitario Araba (Santiago)	1		
Hospital Zumarraga	21		
Hospital Universitario Cruces	38		
Hospital Universitario Basurto	24		
Hospital Universitario Donostia	18		
Hospital Gernika-Lumo	10		
Hospital Alto Deba	7		
Hospital San Eloy	2		
Hospital Bidasoa	2		
Hospital Mendaro	0		
Hospital Psiquiátrico Araba	12		
Hospital Zaldibar	3		
Hospital Bermeo	0		
Hospital Zamudio	0		
Hospital Santa Marina	1		
Hospital Gorliz	1		
Otros hospitales	6		
OFICINAS DE FARMACIA		28	3,5%
OSATEK		33	4,2%
CENTROS DE SALUD MENTAL		3	0,4%
CIUDADANOS		8	1,0%
Otras procedencias		1	0,1%
TOTAL		793	100,0%

ORIGEN DE LAS TARJETAS AMARILLAS RECIBIDAS DESDE 2011

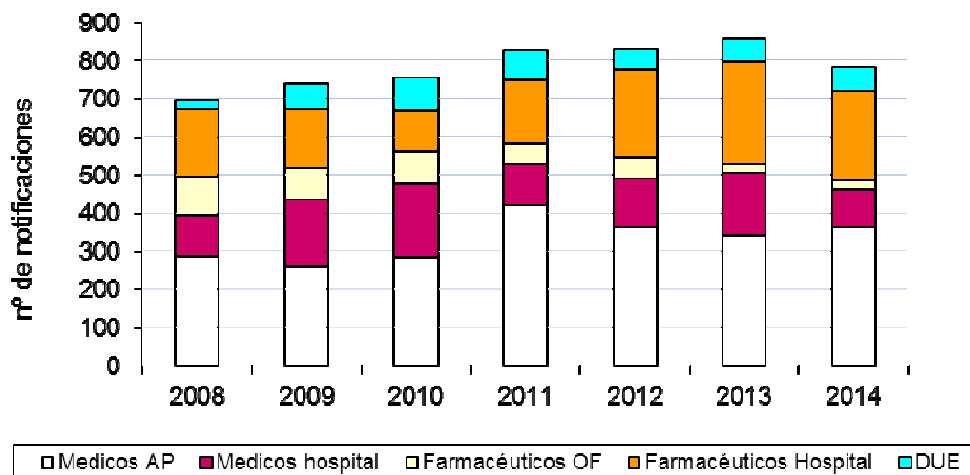
Profesión	Número de notificaciones n (%)			
	2011	2012	2013	2014
Médicos de Asistencia Primaria	420 (49,5)	363 (42,5)	341 (39,2)	362 (45,6)
Médicos Especialistas	108 (12,7)*	128 (15)*	164 (18,9)*	98 (12,4)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	54 (6,4)	55 (6,4)	22 (2,5)	28 (3,5)
Farmacéuticos hospitalarios	166 (19,6)**	230 (26,9)**	269 (31,0)**	234 (29,5)
DUE	81 (9,6)	54 (6,3)	61 (7,0)	63(7,9)
Consulta privada	13 (1,5)	16 (1,9)	1 (0,1)	-
Ciudadano	-	-	6 (0,7)	8 (1,0)
Otros	6 (0,7)	9 (1)	5 (0,6)	-
Total	848 (100%)*	855(100%)*	869 (100%)*	793 (100 %)

*procedentes de Osatek (24 en 2011, 32 en 2012, 43 en 2013 y 33 en 2014)

**procedentes del Servicio de Farmacia Hospital Galdakao-Usansolo (108 en 2011, 151 en 2012, 192 en 2013 y 165 en 2014)

***1TA (en 2011) y 3 TA (en 2012) notificadas a la vez por un médico de centro de salud y un farmacéutico de oficina de farmacia

****1 TA notificada a la vez por un médico y un ciudadano



Notificadores

En la tabla siguiente se describen el total de notificadores y el número de los nuevos, agrupados por tipo de profesional sanitario, así como su evolución comparada durante los 5 últimos años.

	2010		2011		2012		2013		2014	
	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos	total	nuevos
Médicos	266	112	308	102	287	93	270	93	254	63
Farmacéuticos	76	22	64	19	71	21	59	17	60	14
DUE	30	20	20	9	26	16	24	11	20	10
Total	372	154	392	130	384	130	353	121	334	87

En la tabla siguiente se presenta el número de tarjetas remitidas por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 notificaciones por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tarjetas	2010	2011	2012	2013	2014
1-2	317	322	316	317	277
3-5	35	51	48	33	45
>6	20	19	21	23	18

Correspondencia

Todos los remitentes de tarjetas han recibido contestación de acuse de recibo. De las tarjetas amarillas recibidas, 71 (8,9 %) precisaron información suplementaria (sobre todo acerca del desenlace de la reacción adversa, datos analíticos, etc.), que se pidió por escrito o telefónicamente. Además, se han remitido 83 informes a los notificadores (10,5% de las notificaciones de tarjeta amarilla) acompañando al acuse de recibo, acerca de las reacciones adversas enviadas, en los que se ampliaban datos respecto a las

mismas. Estos informes son muy valorados por los notificadores y, si bien suponen una sobrecarga de trabajo para los técnicos, se prioriza su utilidad.

Conocimiento previo

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo en la literatura de la asociación medicamento-efecto adverso. La existencia de un porcentaje alto de notificaciones sin descripción previa de la misma, puede ser un indicador de señales de alerta frente a nuevas reacciones, aun cuando esta presunción ha de ser corroborada posteriormente.

De las 793 tarjetas amarillas evaluadas, en 679 (85,6%) la reacción era conocida, en 89 ocasiones (11,2%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 25 (3,2 %) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos. En la figura 4 se observa la evolución de este indicador a lo largo de los años (al tratarse de un evolutivo y dado que hasta 2002 las notificaciones de la industria eran enviadas exclusivamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el análisis se circunscribe a las tarjetas amarillas).

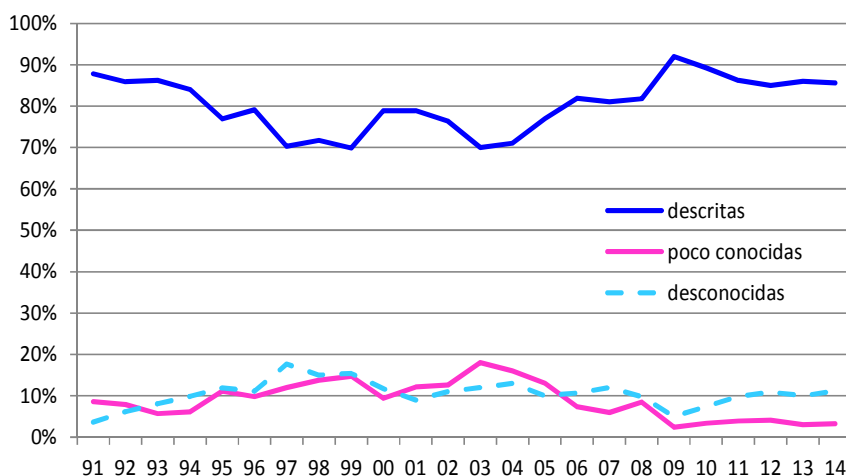


Figura 4. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en las tarjetas amarillas

DESCRIPCION DE LAS NOTIFICACIONES

En las páginas siguientes se describen las características más importantes del conjunto de notificaciones incorporadas a la base de datos (**1001 notificaciones**), en términos de edad, sexo, tratamiento, desenlace, gravedad, órganos afectados, reacciones por aparatos, medicamentos notificados e indicación terapéutica.

Distribución por edad:

Rango de edad	Nº notificaciones	%
0 -27 días	0	0%
28 días - 23 meses	14	1,4%
2 años - 11 años	24	2,4%
12 años - 17 años	11	1,1%
18 años - 65 años	475	47,5%
Más de 65 años	446	44,6%
Desconocida	31	3,1%

Distribución por sexo

De las 1001 notificaciones, 527 (52,6%) fueron mujeres, 439 (43,9%) hombres y 35 (3,5%) desconocidos. En la figura 5 se expresa esta distribución. Es destacable que, tal y como sucede habitualmente, el porcentaje de notificaciones referido a mujeres es superior al de hombres.

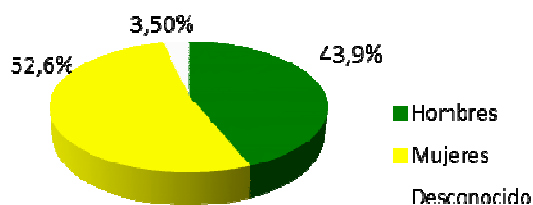


Figura 5. Distribución de las notificaciones del año 2014 por sexo.

Tratamiento

Las reacciones adversas son cuadros clínicos que, como se señala en el apartado anterior, precisan asistencia sanitaria y por tanto tratamiento, además de obligar la mayoría de las veces a retirar el medicamento causante del efecto adverso. La descripción de los tratamientos, que precisaron los pacientes afectados, fue la siguiente:

No precisaron o desconocido	603	60,2%
Farmacológico	363	36,3%
Transfusión de sangre	16	1,6%
Quirúrgico	9	0,9%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	6	0,6%
Terapia invasiva no quirúrgica (intubación, angioplastia)	4	0,4%

Desenlace

La descripción pormenorizada del desenlace en los 1001 pacientes fue la siguiente:

Recuperado	666	66,5%
Desconocido	199	19,9%
En recuperación	64	6,4%
No recuperado	38	3,8 %
Muerte	27	2,7%
Recuperado con secuelas	7	0,7%

En relación a los casos mortales, 11 proceden de tarjeta amarilla y 16 de la industria farmacéutica. Los casos de tarjeta amarilla están bien documentados, lo que permite su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Kark y Lasagna modificado). A continuación se indica la relación medicamento-reacción y entre paréntesis su evaluación: 1 caso regorafenib-insuficiencia hepática (posible), 1 caso desvenlafaxina-hemorragia gastrointestinal (condicional), 1 caso iomeprol-bradicardia sinusal+disnea aguda (posible), 1 caso desvenlafaxina-insuficiencia hepática aguda (condicional), 1 caso

gemtuzumab+citarabina+mitoxantrona-trombocitopenia +hematoma subdural (condicional), 1 caso IgG-ictus isquémico (condicional), 1 caso ramipril-insuficiencia renal aguda (condicional), 1 caso levodopa/carbidopa-síndrome neuroléptico maligno (improbable), 1 caso daptomicina-neumonía eosinofílica (posible), 1 caso acenocumarol-ictus hemorrágico (posible) y 1 caso acenocumarol-hematoma intraabdominal+hematemesis (probable).

Los casos de la industria farmacéutica fueron: 1 caso anfotericina b - farmaco ineficaz, 1 caso deferasiroxi- leucemia mieloblástica aguda, 1 caso rituximab-meningitis por enterovirus, 1 caso ixazomib+lenalidomida+dexametasona- cáncer gástrico metastásico, 1 caso adalimumab-cáncer metastásico colorrectal, 1 caso cinacalcet-hipercalcemia+edema pulmón, 1 caso metamizol+diclofenac+diazepam-encefalopatía hipóxico-isquémica, 1 caso fentanilo-muerte, 1 caso cetuximab-tromboembolia pulmonar, 1 caso sofosbuvir-muerte, 1 caso romiplostim-insuficiencia cardíaca+anemia hemolítica, 1 caso natalizumab-neumonía por aspiración, 1 caso metotrexato+ifosfamida+etoposido-neutropenia+infección sistémica por hongos, 1 caso paliperidona-gastroenteritis, 1 caso tocilizumab-sepsis estafilocócica y 1 caso eribulina-sepsis neutropénica.

Se evaluaron como posibles 5 casos (adalimumab, cetuximab, paliperidona, tocilizumab y eribulina), condicionales 3 casos (rituximab, metamizol+diclofenac+diazepam, natalizumab), y en 8 no fue posible su evaluación por falta de información.

Gravedad

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en leves y graves*:

Grave	555	55,4%
Leve	446	44,6%

*Son reacciones adversas **graves**, cualquier reacción que:

- a) ocasione la muerte
- b) pueda poner en peligro la vida
- c) exija hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- d) ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) cualquier otra que se considere importante desde el punto de vista médico

Según los niveles de gravedad anteriores, las notificaciones recibidas fueron:

NIVELES DE GRAVEDAD	Nº NOTIFICACIONES
Mortal	27
Pone en peligro la vida	11
Precisa ingreso hospitalario	212
Prolonga hospitalización	16
Discapacidad/Incapacidad	6
Medicamento significativo	322
Total	594*

* Una notificación puede cumplir más de un nivel de gravedad

Distribución de reacciones por órganos

La distribución de las reacciones adversas notificadas expresadas en porcentaje, %, clasificadas de acuerdo con el órgano afectado (Diccionario Médico para Usos Regulatorios, MedDRA), se recoge en la gráfica siguiente:

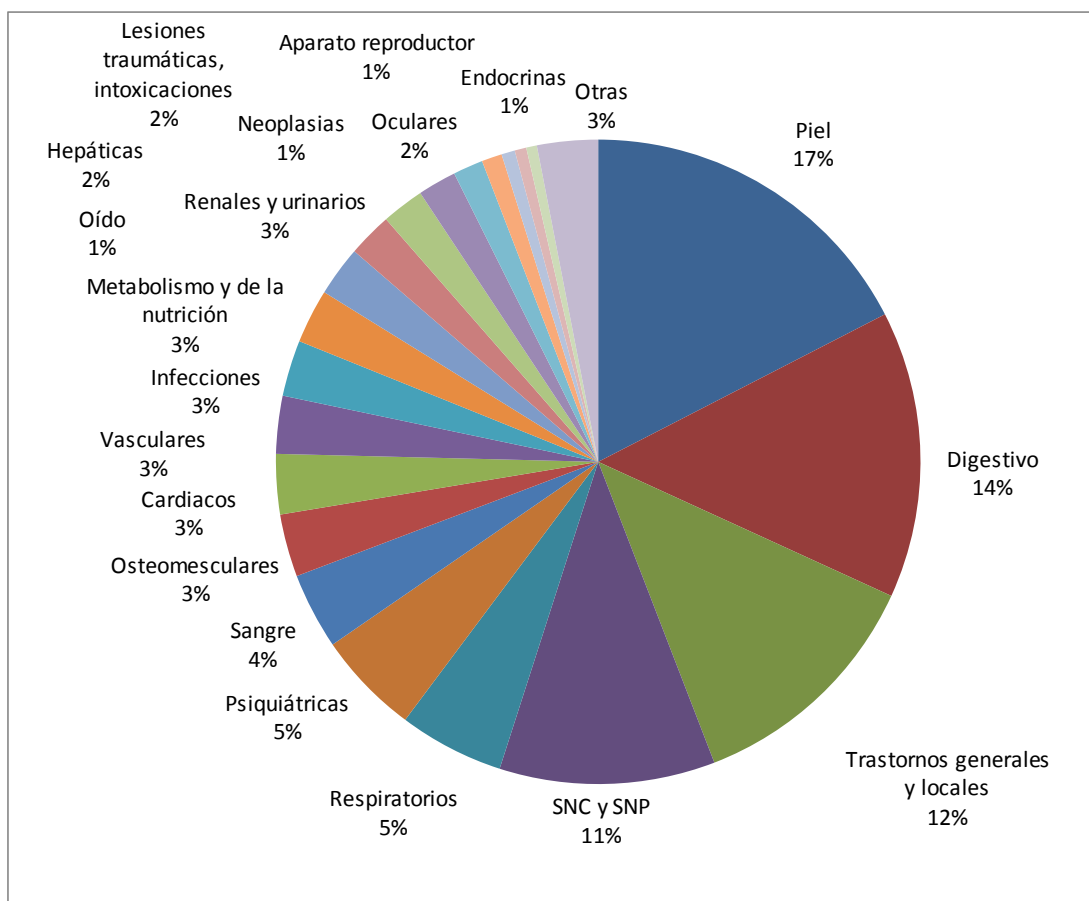


Figura 6. Distribución de las reacciones adversas del año 2014 por sistemas orgánicos, destacándose los que acumulan el mayor número: piel, digestivo, generales y SNC y SNP.

Las 1001 notificaciones describían 2.064 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

Reacciones más notificadas:

Las reacciones más numerosas en cada aparato o sistema han sido:

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT)	Frecuencia
Generales y locales	Trastornos asténicos	51
	Sensaciones subjetivas (escalofríos, sensación de calor)	31
	Edema	25
	Trastornos febriles	23
	Reacciones en la zona de vacunación	18
	Reacciones en la zona de inyección	23
	Dolor y molestias	10
	Fármaco ineficaz	9
	Respuesta terapéutica alterada de un genérico de sustitución	13
Piel	Prurito	91
	Urticaria	74
	Eritema	59
	Erupción. Sarpullido y exantema	44
	Enfermedades ampollosas	11
	Angioedema	12
Digestivo	Náuseas y vómitos	116
	Dolor gastrointestinal y abdominal	21
	Diarrea (excluye infecciosa)	33
	Hemorragia gastrointestinal	24
	Disfagia, molestia abdominal	13
	Sequedad oral y alteración de la saliva	10
SNC y SNP	Signos y síntomas neurológicos (mareo, presíncope)	67
	Alteraciones del nivel de conciencia	34
	Cefalea	25
	Parestesia y disestesia	16
	Temblor	17
	Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	8
	Crisis y trastornos convulsivos	5
	Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares	5
Respiratorio	Disnea, dificultad respiratoria	32
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	18
	Tos y síntomas asociados	13
	Pneumotorax y derrames pleurales	..9

Musculo-esqueléticos	Dolores musculares	15
	Trastornos tendinosos	..9
	Artralgias, espasmos musculares	7
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	31
	Confusión y desorientación	..8
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	19
	Trastornos depresivos	..9
Cardiovascular	Trastornos de la frecuencia y del ritmo	18
	Palpitaciones	17
	Arritmias supraventriculares	10
	Insuficiencia cardiaca	..8
Nutrición y metabolismo	Trastornos del apetito	8
	Hiponatremia, hipernatremia	..7
	Hiperpotasemia	..7
	Hipoglucemia	8
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renal	26
	Síntomas vesicales y uretrales	10
	Anormalidades de la orina	6
Vasculares	Trastornos vasculares hipotensivos	23
	Hipertensión	..9
	Rubefacción	10
	Embolismo y trombosis periférica	2
Infecciones e infestaciones	Sepsis, bacteriemia, viremia y funguemia	5
	Infecciones abdominales y gastrointestinales	4
	Infecciones por cándida	4
Sangre	Neutropenia	19
	Trombocitopenia	19
	Anemia	15
	Pancitopenia, bicitopenia	8
Oculares	Visión borrosa, diplopía	13
	Edema palpebral, blefaritis	8
Hepáticas	Lesión hepatocelular y hepatitis	23
	Colestasis e ictericia	5
	Insuficiencia hepática, fallo hepático	4

Medicamentos notificados

Se han notificado un total de 4.459 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 1.180 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:

Nº veces	Principio activo
76	iomeprol (Iomeron®)
27	acenocumarol
18	levofloxacino
17	gadoterico, ácido (Dotarem®)
13	mirabegron
11	rituximab
10	gadobutrol (Gadovist®)
8	enalapril
7	prasugrel
7	dasatinib
7	paroxetina
7	ribavirina
6	Gardasil®
6	lenalidomida
6	teriparatida
6	rivaroxaban
6	adalimumab

De acuerdo con la clasificación anatómica de especialidades farmacéuticas (ATC), ordenada por frecuencias, los medicamentos sospechosos fueron:

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Nervioso (N)	214	18,1
Psicofármacos (N05, N06, N07)	112	
Antiepilépticos (N03)	36	
Analgésicos y antimigrañosos (N02)	44	
Antiparkinsonianos (N04)	9	
Anestésicos (N01)	13	
Antineoplásicos (L)	202	17,1
Inmunosupresores (L04)	46	
Antiinfecciosos y vacunas (J)	165	14,0
Vacunas (J07)	38	
Aparato Cardiovascular (C)	149	12,6
Hipolipemiantes (C10)	22	
Agentes diagnósticos (V08)	117	9,9
Aparato digestivo (A)	77	6,5
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M)	68	5,8
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	59	5,0
Aparato genitourinario (G)	36	3,1
Aparato respiratorio (R)	32	2,7
Hormonas (H)	29	2,5
Dermatológicos (D)	8	0,7
Organos de los sentidos (S)	8	0,7
Antiprotzoos, antipalúdicos (P)	4	0,3
Otros	12	1,0
Total	1.180	100,0%

NOTIFICACIONES CON MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 72 notificaciones (7,2%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional: mirabegron (12), rivaroxaban (6), telaprevir (6), natalizumab (4), fingolimod (3), aclidinio (3), lixisenatida (3), indacaterol (3), vareniclina (2), apixaban (2), linagliptina/metformina (2), ranelato de estroncio (2), linagliptina (2), dapagliflozina

(2), deferasinox (2), sofosbuvir (2), clofarabina (2), teriflunomida (1), ingenol mebutano (1), regorafenib (1), tigeciclina (1), panitumumab (1), vemurafenib (1), dasatinib (1), boceprevir (1), abiraterona (1), eribulina (1), trametinib (1) anagrelida (1), afatinib (1), imatinib (1).

Indicación terapéutica

Las indicaciones de los medicamentos sospechosos se han clasificado de acuerdo con el Diccionario MedDRA. Entre las 1.180 indicaciones, las más frecuentes fueron:

Tomografía axial computerizada	68
Fibrilación auricular	36
Resonancia magnética nuclear	35
Hipertensión arterial	35
Diabetes mellitus tipo 2	31
Hepatitis C	28
Leucemias	18
Dolor de espalda	19
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	16
Mieloma	13
Artritis reumatoide	13
Epilepsia	12
Esquizofrenia	11
Esclerosis múltiple	11
Cáncer de mama	10

4.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo II

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Ruiz B, **García M, Aguirre C**. Possible interaction between letrozole and long-acting injectable zuclopenthixol. Nord J Psychiatry 2015; 69(1): 79-80. doi: 10.3109/08039488.2014.915341.

Proy-Vega B, **Aguirre C**, de Groot P, Solís-García del Pozo J, Jordán J. . On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(6):705-12. doi: 10.1517/14740338.2014.915023.

Jimeno FJ, Salgueiro-Vazquez E, Ordoñez L, **Aguirre C**, Carvajal A, Manso G. Reporting problems related to medication in Spain. The *yonotifico (I report) Project*, an option for citizens. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014;52(12):1112-4. doi: 10.5414/CP202200.

5.- Consultas telefónicas

Tal y como se señalaba en la introducción de esta Memoria, una de las actividades de la Unidad consiste en la atención de consultas realizadas a través del teléfono. Durante el año se han realizado 62 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 9 años:

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Consultas	110	118	131	98	95	119	71	89	62

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta:

Farmacéuticos	29	46,8%
Médicos	24	38,7%
Otros profesionales sanitarios	9	14,5 %

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	42	67,7%
Farmacoterapia	7	11,3%
Otros	13	21,0%

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	36	58,1%
Araba	6	9,7 %
Gipuzkoa	12	19,3%
Otros	8	12,9 %

Estas consultas recibieron contestación en el día por vía telefónica; además, la respuesta se complementó posteriormente con el envío de información escrita, debidamente referenciada.

ANEXOS

ANEXO I.
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 37

BOLETÍN

Número treinta y siete. Marzo 2014. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y LA FICHA TÉCNICA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- AZITROMICINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR
- LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO INDUCIDO POR DILTIAZEM

LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS Y LA FICHA TÉCNICA

Se puede estimar en unos 50 el número de principios activos diferentes (en Atención Primaria pueden ser algunos decenas más y en algunas especialidades menos) que un médico prescribe habitualmente y sobre los que conviene mantenga actualizados sus conocimientos respecto al resumen de sus características (Ficha Técnica). Actualmente las fichas técnicas de los medicamentos comercializados en España son consultables en la web:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

La ficha técnica se estructura, de forma reglamentaria en toda la Unión Europea, en apartados (1 al 6), siendo el apartado 4 (Datos Clínicos) el más relevante para el médico, ya que dentro de éste es donde se describen las indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias, interacciones, reacciones adversas, entre otros.

La ficha técnica es un documento vivo que puede sufrir modificaciones tras la autorización del medicamento, tanto por razones de eficacia, ampliación de indicaciones (apartado 4.1), como de seguridad (apartados 4.3 –contraindicaciones–, 4.4–advertencias– y 4.8–reacciones adversas).

En nuestra sociedad, las demandas judiciales de los pacientes contra profesionales y/o instituciones sanitarias están creciendo constantemente. En estos casos, la ficha técnica se utiliza, en calidad de documento oficial, como referencia ante los tribunales para valorar la actuación profesional de un médico respecto a la prescripción de un medicamento [1,2]. Por este motivo, es importante que todo médico se mantenga actualizado respecto al contenido de la ficha técnica de cada medicamento que prescribe. Esto no es fácil.

La responsabilidad de los cambios reguladores sobre los medicamentos, es decir los agentes activos de dichos cambios, son las agencias reguladoras de medicamentos, que en España se deno-

mina Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y en la Unión Europea Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El procedimiento por el que las agencias hacen llegar a los médicos la información sobre cambios producidos en la autorización de un medicamento es diferente según cada agencia y depende mucho de la idiosincrasia de cada país. Así por ejemplo la FDA (organismo regulador de medicamentos de los EEUU) emite varias “press release” cada día, mientras que la AEMPS en España emitió el año pasado 30 Notas de Seguridad, a las que sumar 23 Notas Informativas. En la CAPV el CEVIME envía las Notas de Seguridad de la AEMPS por e-mail a los farmacéuticos de Atención Primaria y de Hospital, quienes a su vez las remiten a los médicos de su ámbito de trabajo, Primaria u Hospital. Incluso en el mejor de los supuestos, que un médico esté suscrito a las Notas de la AEMPS en la página web:

(<http://www.aemps.gob.es/informa/listasDistribucion/listas-disponibles.htm>) o a través del CEVIME de la CAPV (puede pedir las a cevime-san@ej-gv.es), puede perfectamente no enterarse de un cambio sustancial en el uso de un medicamento. Siendo cierto que también la industria farmacéutica colabora, es parte interesada, en hacer llegar a los médicos dichos cambios, esto no disminuye la responsabilidad de las agencias reguladoras, que han de ser conscientes de lo difícil que se lo ponen a los médicos, que han de estar actualizados en su conocimiento técnico y además en los cambios que se hayan podido producir en los medicamentos que prescriben.

Dada la trascendencia que la información de la ficha técnica de los medicamentos tiene para los profesionales se debe insistir en la necesidad de manejar textos actualizados de las mismas.

1. La ficha técnica de los medicamentos. Contenido e implicaciones prácticas. Bol Ter Andal 2003; 19(2): 6-8

2. Ficha técnica: ¿qué es y qué implicaciones tiene?. INFAC 2002; 10(4).

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Desvenlafaxina (Kastan®, Pristiq®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)

Linagliptina (▼ Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Efient®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Eucreas®, Galvus®, Jalra®, Icandra®, Xiliarx®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

AZITROMICINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) ha tenido conocimiento de un caso de fibrilación auricular de *novo* asociado a azitromicina. Se trata de una mujer de 84 años. AP: hipertensión arterial, EPOC, aneurisma aórtico torácico, diabetes mellitus, dislipemia, artrosis generalizada, osteoporosis, espondilolistesis L4-L5 grado I con espondiloartrosis. Tratamiento habitual: glimepirida, Natecal D®, Adiro®, hidroclorotiazida, ramipril, pravastatina, omeprazol, Onbrez Breezhaler®, Spiriva®, Prolia®. El 14/09/2013 acude a urgencias por fiebre de 38°C e infección del tracto urinario de repetición (*Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido –BLEE-). En tratamiento desde el día anterior con azitromicina 500 mg. A su llegada a urgencias se le detecta arritmia cardíaca por fibrilación auricular sin conocimiento de episodios previos de arritmia; durante su estancia en urgencias se controla la frecuencia cardíaca con digoxina iv.

Comentario: En 2013, se estima que 72.558 personas en la CAPV recibieron una prescripción de azitromicina en atención primaria.

La azitromicina es un antibiótico macrólido, ampliamente utilizado en la práctica clínica. En general, se considera seguro y bien tolerado; sin embargo, recientemente, ha surgido la preocupación sobre su posible asociación con el aumento del riesgo cardiovascular.

En 2012, *The Pharmacovigilance Working Party* de la EMA, actualmente llamado Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), discutió una posible señal de arritmias potencialmente mortales asociadas a azitromicina y revisó un estudio publicado en mayo 2012 por Ray et al [1]. Se trata de un estudio de cohortes en población atendida por Medicaid que comparó los riesgos de muerte por causa cardiovascular y muerte por cualquier causa en pacientes tratados con azitromicina, amoxicilina, ciprofloxacino y levofloxacino, o sin medicamento antibacteriano. Frente a la amoxicilina, la azitromicina se asoció con un mayor riesgo de muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa, durante 5 días de tratamiento. Se estimó que por cada millón de prescripciones de azitromicina se producirían 47 muertes cardiovasculares adicionales frente a amoxicilina; sin embargo, en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular habría 245 muertes adicionales por millón de tratamientos. Frente a ciprofloxacino, el riesgo de muerte cardiovascular también fue superior con azitromicina, pero no con levofloxacino.

En contraste con el anterior, los resultados de otro estudio ob-

servacional [2] sobre la totalidad de la población de Dinamarca no mostraron diferencia entre azitromicina y penicilina V en la muerte cardiovascular a los 5 días (RR=0,93; IC95% 0,56-1,55). Sin embargo, como indican los autores, los pacientes tenían mejor salud cardiovascular que los de estudio anterior. En un análisis de subgrupos de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el riesgo de azitromicina frente a penicilina V fue superior a 1, aunque la diferencia no fue significativa (RR=1,35; IC95% 0,69-2,64). Los autores concluyen que sus resultados no contradicen los del anterior, sino que los efectos sobre la mortalidad cardiovascular podrían estar limitados a los pacientes con enfermedad cardiovascular previa [3].

En marzo de 2013, la FDA alertó del riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias potencialmente mortales en pacientes tratados con azitromicina e incluyó información sobre este riesgo en el apartado “Advertencias y Precauciones” de las fichas técnicas de estos fármacos. Especialmente en pacientes que presentan algún factor de riesgo, como intervalo QT prolongado, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia o tratamiento con algunos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol) que pueden alargar el intervalo QT [4].

En marzo 2014, se ha publicado un estudio retrospectivo de cohortes entre militares retirados de EEUU (*Department of Veterans Affairs*) para probar si tomar azitromicina o levofloxacino incrementaría el riesgo de muerte cardiovascular y de arritmia cardíaca, comparado con amoxicilina. Los autores concluyen que la azitromicina dio lugar a un incremento estadísticamente significativo de la mortalidad y de la incidencia de arritmia en los días 1 a 5 días, pero no en los días 6 a 10. El levofloxacino, que fue dispensada de manera predominante para un mínimo de 10 días, dio lugar a un aumento de la mortalidad y del riesgo de arritmia a lo largo de los 10 días de tratamiento [5].

Se debe considerar el riesgo arritmogénico no sólo de la azitromicina, sino también de otros antibacterianos alternativos. En la ficha técnica de eritromicina y claritromicina se incluyen advertencias sobre el riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias. Lo mismo ocurre con las fluoroquinolonas, de hecho, el grepafloxacino fue retirado del mercado por este motivo [3]. A la hora de prescribirlos, se debe tener en cuenta este riesgo, sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, los que reciben tratamiento con algún fármaco que alargue el intervalo QT, y en situaciones en las que el tratamiento antibacteriano tiene una eficacia limitada [6].

1. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-90.

2. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1704-12

3. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1665-8.

4. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>

5. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med*. 2014;12(2):121-7

6. Butllí Groc 2013;26:3-4 <https://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg261.13e.pdf>

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO INDUCIDO POR DILTIAZEM

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un probable caso de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) asociado a diltiazem.

Caso: Hombre de 80 años ex-fumador y bebedor. AP: Artritis gotosa, EPOC, hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, fibrilación auricular, úlcera en ojo, ACV cerebeloso izquierdo sin secuelas, neumonitis secundaria a amiodarona en 1996, lesión leucoplásica en cuerda vocal reseccionada en varias ocasiones. IQ: Herniorrafia inguinal bilateral, laparotomía por traumatismo con perforación de víscera hueca, menisco rodilla derecha, cataratas.

Tratamiento habitual: omeprazol 20mg/día, Rocaltol 0,25mcg®/48h, Sintrom®, Seguril®, diltiazem retard 120mg/día (inicio el 28/05/2013, único tratamiento nuevo), ramipril 2,5mg/día, atorvastatina 20mg/día, alopurinol 100mg/día, lorazepam 1mg/día, Combiprasal®/8h, budesonida inhalada 0,5mg/12h, valaciclovir 500mg/día.

El 18/09/2013 acude a urgencias por placas eritemato-violáceas con costra y prurito intenso en antebrazos, tronco y miembros inferiores. Se sospecha de reacción secundaria al alopurinol y se retira. Se pautan Clovate® crema y Atarax®. Tras dos semanas, al no verse mejoría, se retira el Clovate®; las placas estaban excoriadas y liquenificadas, algunas sugerían psoriasis. En consecuencia, se le realiza una biopsia y se pauta PUVA junto con Oxsoralen® (metoxaleno). El 30/10/2013, al no verse mejoría y tras la aparición de nuevas placas en el tronco, las lesiones sugerían un cuadro lupus subagudo-*like*. Ya que el inicio del cuadro coincidía con el comienzo de la toma del diltiazem, se sospecha de éste como desencadenante y se retira, sustituyéndolo por carvedilol 6,25mg/12h. Una semana después se pauta Dacortin® en dosis descendente y posteriormente se añade Resochin® 250mg

(cloroquina)/día, que más tarde se aumenta a 250mg/12h. En la analítica del 04/11/2013 destacan anticuerpos ANA y anti SS-B (La) positivos y anti SS-A (Ro) muy elevados, con anti-DNA negativo. Tras dos meses de tratamiento se retira el Resochin® por diarrea y falta de eficacia, y se pauta Dacortin® 30mg/día y Dolquine® (hidroxicloroquina) 200mg/día la primera semana, continuando después con 200mg/12h. El 15/02/2014 se suspende el Dolquine® y, por recrudescimiento de las lesiones cutáneas, se inicia tratamiento con Imurel® (azatioprina) 50mg/día; también se retiran los antihistamínicos e IECA por si pudieran contribuir al lupus cutáneo. Por el momento, las lesiones cutáneas en tronco y cara han mejorado y continúan igual en extremidades inferiores, con mucha descamación. En la analítica del 11/02/2014, donde se volvieron a solicitar marcadores de inmunidad, los anticuerpos anti-DNA siguen resultando negativos y los ANA positivos. Siguen pendientes de resultado los anti SS-A (Ro) y los anti SS-B (La).

Comentario: El Lupus Eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune que se manifiesta clínicamente con diferentes grados de gravedad, limitándose a manifestaciones dermatológicas, denominándose Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC), o con manifestaciones sistémicas, Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Además, el Lupus Eritematoso Cutáneo se clasifica en varios subtipos morfológicos: agudo, subagudo (LECSA), crónico e intermitente [1].

La predisposición a desarrollar LE viene determinada por variaciones genéticas en múltiples *loci*, y diversos factores ambientales, como la radiación ultravioleta y sustancias químicas (fármacos o pesticidas), actúan como desencadenantes del inicio de las manifestaciones clínicas. Aunque deben ser reconocidos como síndromes distintos, tanto el LES como el LEC pueden presentarse inducidos por fármacos [1].

Tabla 1.- Comparación de Lupus Eritematoso Sistémico y Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo inducidos por fármacos [2]

	LES	LECSA
Lesiones dermatológicas	Raros	Eritema anular, lesiones papuloescamosas
Síntomas sistémicos	Fiebre, pérdida de peso, artralgia, poliartritis, pericarditis, pleuritis	Raros
Serositis	Común	Ocasional
Serología	Anticuerpos anti-DNA	Anticuerpos Anti SS-A (Ro) , rara vez anticuerpos anti-DNA
Fármacos comúnmente asociados	Procainamida, hidralazina, anti-TNF, isoniazida, minociclina, ticlopidina	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, terbinafina, IECA, anti-TNF

El Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA) representa el 9% de todos los casos de LE. Se manifiesta como placas eritematoescamosas-psoriasiformes o con lesiones anulares o policíclicas eritematopapulosas, no induradas, recurrentes y superficiales en áreas de piel expuestas a la luz solar [3]. Se caracteriza por fotosensibilidad y la presencia de un marcador serológico, los anticuerpos anti-SS-A (Ro). Estos suelen estar presentes en el 80% de los casos y en la mayoría de los pacientes permanecen positivos después de la resolución de las

lesiones. Los anticuerpos anti-SS-B (La) también se consideran marcadores serológicos del LECSA [4]. Las lesiones desaparecen en semanas o meses y se resuelven sin cicatriz ni atrofia, aunque pueden dejar leucodermia y telangiectasias a veces persistentes [3,5].

En general, el pronóstico de los pacientes con LECSA es bueno, sólo del 10 al 15% presenta nefritis, enfermedad del sistema nervioso central o vasculitis sistémica [3].

No se han encontrado diferencias significativas en las clínica, histopatología, inmunopatología ni en los resultados de laboratorio entre el LECSA inducido por fármacos y el idiopático [6].

A pesar de que el riesgo de desarrollar LECSA por fármacos es extremadamente bajo, entre los desencadenantes se encuentran: tiazidas, IECA, bloqueadores de canales de calcio, antifúngicos (especialmente la terbinafina) [2], inhibidores de la bomba de protones [5,7], estatinas [5], antagonistas TNF- α , inmunosupresores y quimioterápicos [2].

El intervalo de tiempo entre la exposición y la aparición del LECSA es muy variable (3 días-11 años), con una media de 27,9 semanas. La mayoría de casos se resuelven tras la retirada del fármaco, (1-32 semanas) con una media de 7,3 semanas [4]. Otros requieren tratamiento sintomático, esteroides (tópicos y orales), antipalúdicos

(hidroxicloroquina y cloroquina) [5], inmunosupresores (tacrolimus, azatioprina, micofenolato) y combinaciones de estos [4]; siendo retirados al verse suprimida la actividad de la enfermedad [5]. Finalmente, hay casos en los que la enfermedad persiste a pesar de la retirada del fármaco, por lo que habría que considerar si el comienzo del cuadro fue coincidencia [2].

En nuestro caso, tanto las lesiones cutáneas como la serología y la histopatología hacían sospechar un LECSA. Tras la retirada del principal fármaco sospechoso y varios tratamientos el cuadro sigue sin resolverse totalmente, pendiente de la evolución de las lesiones cutáneas.

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de Lupus eritematoso inducido por fármacos que pudieran conocer los lectores.

1. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. J Intern Med. 2013;273(6):544-54. doi: 10.1111/joim.12057.
2. Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Lupus. 2010;19(9):1107-11. doi: 10.1177/0961203310370349.
3. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso 2006 Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso. <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/264/119>
4. Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2011;164(3):465-

72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x.
5. Obermoser G1, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. Lupus. 2010;19(9):1050-70. doi: 10.1177/0961203310370048.
6. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. Arch Dermatol Res. 2009;301(1):65-70. doi: 10.1007/s00403-008-0890-x.
7. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2014;170(2):342-51. doi: 10.1111/bjd.12699.

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net



Osakidetza

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. El artículo "Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por diltiazem" ha sido elaborado por Itziar Ibarondo, residente de farmacia hospitalaria de Barrialde-Galdakao ESI y revisado por la Dra. Victoria Morillo, dermatóloga de OSI Barrialde-Galdakao.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 38

BOLETÍN

Número treinta y ocho. Septiembre 2014. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA UNION EUROPEA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- CLORATO POTASICO AROMATIZADO ORRAVAN® E INTOXICACION ACCIDENTAL EN NIÑOS
- INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (GLIPTINAS) Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO

LA FARMACOVIGILANCIA EN LA UNION EUROPEA

Para comprender el funcionamiento de la vigilancia de los medicamentos en la UE es necesario recordar que coexisten tres procedimientos de autorización:

- **Centralizado.** Las compañías farmacéuticas remiten una única solicitud de autorización a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA evalúa la solicitud y hace una recomendación (Informe de Evaluación Pública Europea, EPAR), válida en todos los estados miembros de la UE.

- **Descentralizado.** El medicamento es autorizado por la Agencia de Medicamentos de un estado miembro. Si la compañía farmacéutica desea la aprobación en diversos estados miembros (algo muy habitual) puede hacer la solicitud de manera simultánea, en caso de que el medicamento no haya sido autorizado previamente en ningún estado miembro.

- **Reconocimiento mutuo.** Si la compañía farmacéutica dispone de autorización previa del medicamento en uno de los estados miembros, puede solicitar su reconocimiento en los otros países.

Todo lo anterior es de aplicación en los 28 estados miembros de la UE, además de Islandia, Liechtenstein y Noruega, la llamada Area Económica Europea.

Una vez aprobado un medicamento, las decisiones acerca de su precio y reembolso tienen lugar a nivel de cada estado miembro de la UE.

Monitorización de la seguridad de los medicamentos.

Eudravigilance. Todas las sospechas de efectos adversos a medicamentos comunicadas por los profesionales sanitarios, y pacientes, entran en una base de

datos única y común en la UE, Eudravigilance. Los datos son continuamente monitorizados para identificar cualquier nueva información de seguridad.

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Es el comité de la EMA dedicado a la seguridad de los medicamentos de uso humano. Su papel ante una alerta de seguridad con un medicamento en cualquier estado miembro es garantizar que la acción reguladora que se adopte sea la misma en toda la UE y además, que los ciudadanos y los profesionales sanitarios reciban las mismas orientaciones de actuación. Por ello, antes de que la UE adopte una medida reguladora sobre un medicamento el PRAC debe pronunciarse al respecto.

Arbitraje por razones de farmacovigilancia. Cuando un medicamento está autorizado en más de un estado miembro es necesario un procedimiento que permita adoptar una decisión de farmacovigilancia armonizada entre los estados, sobre todo para los casos de divergencia de puntos de vista o para elaborar una decisión común. Este procedimiento denominado arbitraje (*referral*) puede referirse a un medicamento, o a varias sustancias de una misma clase farmacológica. El Comité encargado de elaborar dicha recomendación es el PRAC y su informe es de acceso público a través de la web de la EMA. En el caso de los medicamentos centralizados su informe pasa al CHMP, el cual en 30 días lo atiende y la decisión final la adopta la Comisión Europea. Para los medicamentos descentralizados el informe del PRAC pasa al Grupo de Coordinación para los medicamentos descentralizados (CMDh), el cual en el mismo plazo de tiempo antes señalado debe atender la recomendación del PRAC. En este caso, el

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Acildinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Agomelatina (Valdoxan®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increyn®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Desvenlafaxina (Kastan®, Pristiq®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)

Linagliptina (▼ Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Ranelato de estroncio ▼ Protelos®, Osseor®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Vildagliptina (Eucreas®, Galvus®, Jalra®, Icandra®, Xiliarx®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

posicionamiento adoptado debe ser validado por las Agencias Nacionales. Si se da el caso de una discrepancia con el PRAC, más habitual en el CMDh que en el CHMP, es la Comisión Europea la que tiene la decisión final, que es de obligado cumplimiento para todos los estados miembros.

Un poco más de transparencia en farmacovigilancia

Eudravigilance. La EMA facilita libre acceso a los datos de notificaciones de sospecha de efectos adversos de medicamentos aprobados por procedimiento centralizado (<http://www.adrreports.eu/>). A pesar de que éstos son sólo una parte de los medicamentos comercializados, se trata de un primer avance en la necesidad de transparencia.

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco dispone de acceso a los datos completos de Eudravigilance, lo cual amplía el horizonte informativo de los datos de la base española (FEDRA) y contribuye a mejorar la información suministrada en respuesta a las peticiones de información de los profesionales o ciudadanos.

PRAC. El orden del día de sus reuniones mensuales y los acuerdos adoptados (*meeting highlights* y *meeting minutes*) son publicados en la web de la EMA.

Lista de medicamentos de especial seguimiento. Identificados con un triángulo negro invertido. Esta lista es actualizada cada mes por el PRAC y se aplica a medicamentos autorizados con la condición de la realización de un estudio postautorización, o que son objeto de vigilancia reforzada en razón de inquietudes sobre su perfil de efectos adversos.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

CLORATO POTÁSICO AROMATIZADO ORRAVAN® E INTOXICACIÓN ACCIDENTAL EN NIÑOS

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de un lactante de 22 meses de edad, 15 kg de peso. AP: vacunación correcta. IQ: hipospadias. El 22/02/2014 es llevado a un hospital, media hora después de la ingesta de 15-20 comprimidos de Clorato potásico aromatizado Orravan®, equivalente a 3-4 g de clorato potásico (Toxicología considera dosis letales para niños entre 1-2 g). Se coloca sonda nasogástrica, realizándose lavado gástrico y administración de carbón activo (1gr/kg) y pantoprazol iv (1mg/kg). Es trasladado a la UCI pediátrica asintomático y con analítica dentro de la normalidad.

Se administra tiosulfato de sodio iv (400mg/kg) para neutralizar el clorato y, ante el riesgo de hiperpotasemia, se administra expansión con cristaloides y una dosis de furosemida iv.

Durante la estancia en UCI pediátrica permanece estable con FC y TA adecuadas y ECG normal, diuresis mantenida con función renal, ionograma y valores de potasio dentro de la normalidad. Se pauta protección gástrica con ranitidina y a pesar de que inicialmente se encuentra nauseoso presentando 2 vómitos aislados, posteriormente permanece asintomático y se inicia alimentación oral, tras 12 horas del ingreso, con buena tolerancia. No ha presentado fiebre ni signos de hemólisis, con valores de hemoglobina y metahemoglobina normales.

Ante la estabilidad clínica y analítica y trascurrido el periodo de observación, se decide alta a domicilio el 24/02/2014.

Comentario:

El clorato potásico aromatizado Orravan® es un medicamento de venta libre. Sialogogo, astringente y antiséptico débil (actúa liberando ácido clórico). Indicaciones: alivio sintomático de la sequedad bucal

y halitosis. Se metaboliza en parte a cloruro potásico y es eliminado por vía renal en estas dos formas (clorato y cloruro).

En caso de sobredosis es una sustancia muy tóxica, dosis mortal: 5 g en adultos y 1 g en niños. Los síntomas de un intoxicación aguda incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, formación de metahemoglobina (no responde a azul de metileno), anemia hemolítica e insuficiencia renal. También puede producir convulsiones, daño hepático y coma.

La intoxicación accidental con clorato potásico en un lactante es una reacción grave, si bien, en este caso gracias a que los padres consultaron de forma rápida no tuvo consecuencias importantes, pero cabe pensar la posibilidad que si los padres hubieran demorado la consulta por banalizar el hecho, el desenlace hubiera sido completamente distinto.

Este lactante ingirió 3-4 g de clorato potásico y Toxicología considera dosis letales para niños entre 1-2 g.

Este caso se presentó en la reunión de 3 de abril de 2014 del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que validó la señal y propuso las siguientes acciones:

- Actualizar la ficha técnica y el prospecto del medicamento.
- Comprobar que el medicamento incluye en el cartón la advertencia de “Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños”, como está establecido para todos los medicamentos.
- Comprobar que el medicamento no presenta tapón de seguridad para niños, y en su caso, solicitar al laboratorio farmacéutico que se incorpore dada su toxicidad.

Actualmente, la AEMPS está finalizando la autorización de la Ficha Técnica del medicamento, que estará disponible en

la web de la AEMPS (en CIMA, www.aemps.gob.es) junto con el prospecto, y cuyos cambios intentarán reducir o dificultar las posibles intoxicaciones o sobredosificaciones en niños.

Finalmente, reiterar la importancia de comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia este tipo de sucesos como vía para actuar sobre las condiciones de comercialización del producto, e intentar evitar su repetición.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (GLIPTINAS) Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina. Se trata de una paciente de 74 años con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. En abril/2012 por mal control de la diabetes comienza tratamiento con Eucreas® (vildagliptina + metformina) 1comp/12h. En febrero/2013 presenta en tronco lesiones ampollas pruriginosas; en hombro izquierdo tiene una placa eritematosa de 2 cm, en la cual las ampollas tienen una disposición periférica. La biopsia cutánea es compatible con penfigoide ampolloso. La paciente es tratada con corticoides orales y clobetasol tópico. Se retira la vildagliptina el 04/07/2014. En la revisión de agosto/2014 presenta menos ampollas, que controla con clobetasol.

Comentario:

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollas autoinmune, en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal de la piel. Su incidencia estimada es de 0,2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y es similar en hombres y mujeres. La mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 75 años, pero puede afectar a jóvenes e incluso a niños (1).

Desde la publicación del primer caso, en 1970, de penfigoide ampolloso asociado a salicilazosulfapiridina, una larga lista de fármacos (espironolactona, furosemida, cloroquina, β-bloqueantes, antibióticos) se han relacionado con el desencadenamiento de esta enfermedad.

Las gliptinas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, están indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en combinación con otro antidiabético oral o

con insulina. Se encuentran dentro de este grupo: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina. Recientemente, las gliptinas se han asociado con casos de penfigoide ampolloso, se han publicado 10 casos para vildagliptina y 4 para sitagliptina (2-6). En 12 de estos casos, la gliptina estaba asociada con metformina, y aparecía entre 2 a 13 meses después de iniciar el tratamiento. Es llamativo que aunque la mayoría de los casos publicados (12 de los 14) recibían también metformina, sin embargo, no hay ninguna referencia en la literatura de casos de penfigoide ampolloso para metformina, a pesar de que lleva muchos años en el mercado.

Por otra parte, la vildagliptina, inicialmente, no fue aprobada por la FDA, debido a que en estudios preclínicos en monos producían lesiones necróticas cutáneas. Desde que las gliptinas se encuentran en el mercado, se han descrito reacciones de fotosensibilidad, erupciones cutáneas generalizadas e incluso reacciones más graves como el Síndrome de Steven Johnson (6).

El mecanismo exacto no se conoce, puede ser que las gliptinas sean capaces de modificar la respuesta inmune en pacientes predispuestos genéticamente o bien, alterar los antígenos de la membrana basal de la piel (5).

En la base de datos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (Eudravigilance), a fecha de 28 de agosto de 2014 (limitado al Área Económica Europea), hay 1.458 casos de sospechas de reacciones adversas para vildagliptina, 5.725 para sitagliptina, 443 para saxagliptina y 305 para linagliptina. El nº de casos de enfermedades ampollas asociadas a gliptinas se muestran en la tabla 1, y su descripción se recoge en la tabla 2.

Tabla 1. Casos de enfermedades ampollas asociadas a las gliptinas según Reacción (HLT de la Clasificación Terminológica MedDRA)

Reaction HLT	Vildagliptina	Sitagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Enfermedades ampollas	121	70	6	6

La desproporcionalidad de notificación de enfermedades ampollas (Reaction HLT) para vildagliptina es PRR=6,98; IC95% (5,88-8,29) CHI^2=623,1236. Para el resto de gliptinas no se cumplen los criterios de desproporcionalidad.

Tabla 2. Descripción de las diferentes enfermedades ampollosas asociadas a las gliptinas según Reacción (PT de la Clasificación Terminológica MedDRA)

Reaction PT	Vildagliptina	Sitagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Ampolla	40	23	3	4
Dermatitis bullosa	32	8	1	1
Penfigoide	72	28	2	1
Pénfigo	8	2	-	-
Eritema multiforme	1	6	-	-
Necrosis epidérmica tóxica	2	-	-	-
Síndrome Stevens-Johnson	-	4	-	-

Teniendo en cuenta esta desproporcionalidad resulta interesante que se notifiquen todos los casos de reacciones cutáneas asociadas a las gliptinas.

1. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 May;105(4):328-46.
2. Skandalis K1, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb;26(2):249-53
3. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):e133. doi: 10.2337/dc11-0804.
4. Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of

- bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb;149(2):243-5
5. Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014 May 24. doi: 10.1111/fcp.12083.
6. Attaway A1, Mersfelder TL2, Vaishnav S1, Baker JK Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep*. 2014 Mar 31;8(1):24-8.

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net

- Boletín Especial de la Unidad de Farmacovigilancia (Radiólogos)

BOLETIN

Número especial. Marzo 2014. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

IOMERON® (IOMEPROL) - Caso mortal

El 25 de febrero 2014 se ha recibido en la Unidad de Farmacovigilancia el 3^{er} caso mortal asociado a Iomeron®. Se trata de una paciente de 80 años. AP: HTA, DM tipo 2, valvulopatía reumática, con IM leve-moderada. En 1993 se le diagnostica de taquicardia supraventricular, con múltiples episodios posteriores. El 21 de febrero acude a un servicio de radiología para la realización de un TAC abdominal programado para estudio de anemia ferropénica. Tras la administración del contraste, se le realiza la prueba y estando aún en el TAC refiere dificultad respiratoria, disminuyendo la consciencia. No presentaba reacciones cutáneas, ni edema de úvula ni de otras mucosas. Se le realizó un ECG objetivando una ACxFA no conocida a 140 lpm, con un bloqueo de rama izquierda conocido, sin alteraciones agudas de la repolarización. Debido a la disminución del nivel de conciencia y a la dificultad para mantener la vía respiratoria se decide intubar a la paciente, tras lo cual comienza con bradicardia sinusal, seguido de un ritmo disociado sin pulso, falleciendo. No se realizó autopsia. La impresión diagnóstica es que no se trató de una reacción alérgica al contraste sino una reacción fisiológica.

ACTUACIONES REALIZADAS

Con los datos de consumo del contraste en todos los hospitales de Osakidetza y el número de notificaciones recibidas en la CAPV (totales 425, graves 103, mortales 3) se estimó una incidencia de 19 casos graves /100.000 exploraciones y 0,56 mortales/100.000 exploraciones (estas cifras concuerdan con las publicadas en la literatura). Estos datos se presentaron en la reunión del 11 de marzo del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

COMENTARIO

La ficha técnica¹ de Iomeron® advierte que existe un elevado riesgo de reacciones graves en pacientes que presentan una patología cardiovascular grave, particularmente en aquéllos con insuficiencia cardíaca y arteriopatías coronarias. La aparición de signos de isquemia en el ECG y de arritmias graves es más común en los pacientes más ancianos y en aquellos con cardiopatías previas.

En la reunión del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la AEMPS no se consideró necesario adoptar medidas adicionales ya que el aumento de riesgo de este tipo de reacciones en pacientes ancianos y/o con antecedentes cardíacos se encuentra descrito en la ficha técnica. A pesar de lo anterior, consideramos que se deben extremar las precauciones con estos pacientes.

A continuación se recuerdan los procedimientos habituales de notificación:

- Preferentemente **on line**, en la página web de Osakidetza (intranet) http://www.osakidetza.net/es/ficheros/5_3219es.pdf
- Por e-mail farmacovigilancia@osakidetza.net
- Por teléfono a la Unidad de Farmacovigilancia (85 7070)
- Fax 94 400 7103
- O bien usando las tarjetas amarillas en papel.

¹ Ficha técnica de Iomeron® accesible en <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

ANEXO II.
Artículos en revistas

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Ruiz B, **García M, Aguirre C**. Possible interaction between letrozole and long-acting injectable zuclopenthixol. Nord J Psychiatry 2015; 69(1): 79-80. doi: 10.3109/08039488.2014.915341.

Possible interaction between letrozole and long-acting injectable zuclopenthixol

UNAX LERTXUNDI, RAFAEL HERNANDEZ, JUAN MEDRANO ALBENIZ,
SAIOA DOMINGO ECHABURU, BORJA RUIZ, MONTSERRAT GARCÍA GARCÍA,
CARMELO AGUIRRE

Lertxundi U, Hernandez R, Medrano Albeniz J, Domingo Echaburu S, Ruiz B, García García M, Aguirre C. Possible interaction between letrozole and long-acting injectable zuclopenthixol. *Nord J Psychiatry* 2014;Early Online:1–2.

Mrs A, a 68-year-old woman with paranoid schizophrenia, was on long-term psychiatric treatment with long-acting intramuscular zuclopenthixol, quetiapine and alprazolam when, in April 2012, she was diagnosed with right breast infiltrating ductal carcinoma. After starting treatment with letrozole on 4 July, Mrs A progressively developed extrapyramidal symptoms and these were particularly evident after each zuclopenthixol administration. On 9 January, both quetiapine and alprazolam were stopped due to excessive lethargy. After the administration of the last dose of zuclopenthixol on 26 January, she presented with sedation, sialorrhea, festinant gait, axial dystonia and dysphagia, all of which were severe. The introduction of letrozole was the only change that had been made to her pharmacotherapeutic regimen in that period. The rest of the findings on neurological examination were normal. Renal function was adequate. Slow symptom onset and progressive worsening until full-blown clinical presentation after 6 months, and the dramatic improvement in the clinical picture achieved 2 days after treatment with biperiden, suggests a long-term insidious interaction leading to zuclopenthixol accumulation. To the best of our knowledge, this is the first report of a possible interaction between letrozole and zuclopenthixol. We consider that it warrants further investigation. In the meanwhile, physicians should be aware of the occurrence of this potentially serious drug–drug interaction.

• *Drug interactions, letrozole, zuclopenthixol.*

Unax Lertxundi, Pharm.D., Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain, E-mail: Unax.lertxundi@txebarria@osakidetza.net;
Accepted 11 April 2014.

To the Editor,

Zuclopenthixol is a first-generation antipsychotic of the thioxanthene class. Although not available in the USA, it remains widely used in many countries (1).

Case report

Mrs A was a 68-year-old woman admitted to a long-stay psychogeriatric ward in 1989 for paranoid schizophrenia. In the previous years, she had been receiving long-term psychiatric treatment with long-acting intramuscular zuclopenthixol (Clopixol depot® 200 mg/14 days), quetiapine and alprazolam. Additionally she had: type II diabetes mellitus with ophthalmic manifestations (cataract, retinopathy), obesity, glaucoma, hyperlipidemia, constipation, arthralgia, anemia due to vitamin B12 deficiency and essential hypertension. She was on long-term treatment with: metformin, insulin glargine, timolol and brinzolamide eye drops,

pravastatin, enalapril+hydrochlorothiazide, vitamin B12, paracetamol and sennosides.

In April 2012, she was diagnosed with right breast infiltrating ductal carcinoma. After surgery, she started treatment with adjuvant radiotherapy and hormonal therapy with letrozole.

After starting treatment with letrozole on 4 July, Mrs A progressively developed extrapyramidal symptoms and these were particularly evident after each dose of zuclopenthixol. On 9 January, both quetiapine and alprazolam were stopped due to excessive lethargy. After the administration of the last dose of zuclopenthixol on 26 January, the patient presented with sedation, sialorrhea, festinant gait, axial dystonia and dysphagia, all of which were severe. The introduction of letrozole was the only change that had been made in her pharmacotherapeutic regimen in that period. The rest of the findings in the neurological examination were normal. Renal function was adequate.

A week later on 6 February, we decided to try treatment with biperiden because, although the lethargy and sialorrhea had almost disappeared, extrapyramidal symptoms were still present. Taking into account its strong antimuscarinic effects and the chronic conditions of the patient (high fall risk, glaucoma, constipation), this was only considered when the extrapyramidal symptoms were impairing her functional status. After a first intramuscular dose, treatment with oral biperiden was initiated. Two days later, a dramatic improvement was observed. Finally, on 12 February, biperiden was stopped. The patient remains asymptomatic.

The case was reported to the Basque Pharmacovigilance Unit, where a causality assessment using the modified Karch–Lasagna scale (2) suggested that the reaction was possibly related to the interaction.

Discussion

Extrapyramidal symptoms appeared after the initiation of letrozole treatment in a patient who had been treated successfully with zuclopenthixol for many years with good tolerance. No other changes had been made in the patient's pharmacological treatment. Slow symptom onset and progressive worsening until full-blown clinical presentation after 6 months suggests a long-term insidious interaction leading to zuclopenthixol accumulation. We found no other possible biological explanations after reviewing the medical records, and performing an extensive review of the literature. The dose of zuclopenthixol had not been reduced earlier because the patient's psychiatric symptoms had been adequately controlled with the dose used over a long period. The psychiatrist responsible only decided to stop it when the extrapyramidal symptoms impaired her functional status.

As for many other older but widely prescribed drugs, the pharmacokinetics of zuclopenthixol have not been fully characterized, although some studies have shown that CYP2D6 and CYP3A4 are involved in its metabolism (1). Furthermore, one published report describes severe laryngeal dystonia presumably due to inhibition of zuclopenthixol metabolism by fluoxetine (3).

Letrozole, a non-steroidal, triazole derivative, is a third-generation aromatase inhibitor, aromatase being a member of the cytochrome P450 superfamily (CYP19). Other triazole derivatives such as azole antifungals are potent inhibitors of many CYPs. It is therefore possible that letrozole alters the pharmacokinetics of co-administered drugs through inhibition of CYPs (4).

Nevertheless, one study performed in human liver microsomes showed that although letrozole was a potent

competitive inhibitor of CYP2A6 and a weak inhibitor of CYP2C19, it had no inhibitory effect on other CYPs tested. However, drug interactions caused by induction or down regulation of CYPs *in vivo* or due to interaction with drug transporters could not be ruled out. Besides, as genes encoding drug-metabolizing enzymes are known to be regulated by estrogens, it is plausible that depletion of estrogen resulting from inhibition of the aromatase (CYP19) in postmenopausal women could influence drug metabolism (4).

To the best of our knowledge, this is the first report of a possible interaction between letrozole and zuclopenthixol. We consider that it warrants further investigation. In the meantime, physicians should be aware of the occurrence of this potentially serious drug–drug interaction.

Funding

The authors declare that no external funding was received for this work.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Davies SJ, Westin AA, Castberg I, Lewis G, Lennard MS, Taylor S, et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by *in vitro* and therapeutic drug monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:444–53.
2. Aguirre C, Haramburu F. [Official systems of pharmacovigilance in France and in Spain. Comparison of spontaneous reporting in two regional centers: Pays Basque and Bordeaux]. *Therapie* 1995;50:563–9.
3. Hood S, Orr K, Bennett L, Davies S. Severe laryngeal dystonia in a patient receiving zuclopenthixol “Acuphase” and fluoxetine. *Australas Psychiatry* 2010;18:174–6.
4. Jeong S, Woo MM, Flockhart DA, Desta Z. Inhibition of drug metabolizing cytochrome P450s by the aromatase inhibitor drug letrozole and its major oxidative metabolite 4,4'-methanol-bisbenzonitrile *in vitro*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64: 867–75.

Unax Lertxundi, Pharm.D., Pharmacy Service, Red de Salud Mental de Araba, C/Alava 43, 01006 Vitoria-Gasteiz, Alava, Spain.

Rafael Hernandez, M.D., Internal Medicine Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Spain.

Juan Medrano Albeniz, M.D., Psychiatry Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Spain.

Saioa Domingo Echaburu, Pharm.D., Pharmacy Service, Alto Deba Integrated Health Organisation, Mondragon, Spain.

Borja Ruiz, Pharm.D., Basque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usánsolo Hospital, 48960 Galdakao, Vizcaya, Spain.

Montserrat García García, Pharm.D., Basque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usánsolo Hospital, 48960 Galdakao, Vizcaya, Spain.

Carmelo Aguirre, M.D., Ph.D., Basque Pharmacovigilance Unit, Galdakao-Usánsolo Hospital, 48960 Galdakao, Vizcaya, Spain.

Proy-Vega B, **Aguirre C**, de Groot P, Solís-García del Pozo J, Jordán J. On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(6):705-12. doi: 10.1517/14740338.2014.915023..

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Materials and methods
3. Results
4. Discussion
5. Expert opinion

On the clinical evidence leading to tetrazepam withdrawal

Beatriz Proy-Vega, Carmelo Aguirre, Piet de Groot,
Julián Solís-García del Pozo & Joaquín Jordán[†]

[†]*Universidad de Castilla-La Mancha, Departamento de Ciencias Médicas,
Facultad de Medicina de Albacete, Albacete, Spain*

Introduction: In July 2013, the European Medicines Agency suspended the marketing authorizations of tetrazepam across the European Union. Herein, we examine the various kinds of adverse drug reactions (ADRs) reported to be associated with tetrazepam.

Areas covered: We undertook a two-sided systematic approach. First, we conducted a search in Medline for all studies that have published about tetrazepam ADRs in peer-reviewed journals. Second, we collected tetrazepam ADRs from pharmacovigilance system databases. Our study reveals discrepancies in the information provided by these two different sources, both in the number of cases reported as well as in the kind of reported ADRs. Whereas cutaneous alterations are the only ADRs reported in peer-reviewed journals, pharmacovigilance system databases include others (hepatobiliary, neurological and psychiatric).

Expert opinion: We noted the lack of randomized controlled clinical trials evaluating tetrazepam efficiency and safety. We failed to find a turning point in the amount of ADRs reported following tetrazepam withdrawal to underpin the validity of the withdrawal. We stress the importance of a better communication of knowledge in scientific literature, pharmacovigilance agencies, and from doctors to prevent marketed usage of drugs with well-established side effects during long periods.

Keywords: European Medicines Agency, French National Agency for Safety of Medicine and Health Products, pharmacovigilance, side effects, Spanish Agency of Medicines and Health Products, United States FDA, withdrawal

Expert Opin. Drug Saf. (2014) 13(6):705-712

1. Introduction

Tetrazepam (Myolastan[®], Clinoxan[®], Epsipam[®], Musaril[®], Relaxam[®] and Spasmorelax[®], among others) belongs to the benzodiazepine pharmacological group of sedative hypnotic agents. Since the 1960s, tetrazepam has been used for its muscle-relaxant effects to treat painful contractures and spasticity. In addition, it presents anxiolytic, sedative-hypnotic, anti-convulsant and amnesic actions. The technical information of tetrazepam states that its plausible side effects, mostly being neurological and gastrointestinal disorders, are commonly related to overdosing. Skin manifestations (e.g., generalized reactions [1,2], contact dermatitis [3-11], photo-dermatitis [12,13] and Stevens-Johnson syndrome [3,14-16]) and allergic reactions occur rarely.

Through monitoring of adverse drug reactions (ADRs), pharmacovigilance aims for the identification, quantification, evaluation and prevention of risks of using drugs that are already on the market. Surprisingly, in April 2013, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency (EMA) [17] issued a warning about tetrazepam. They justified this alert with the occurrence of life-threatening skin reactions [18], as described by the French National Agency for

informa
healthcare

the Safety of Medicine and Health Products (ANSM) based on ADRs reported in the French National Pharmacovigilance Database (BNPV). EMA proposed that all tetrazepam-containing medicines should be suspended across the European Union (EU). Since then, however, within the clinical community there is controversy about this decision. Finally, the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures of medicines for human use of the EMA took a final decision on the benefit–risk balance of the drug, and on 6 June 2013 the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices decided to ratify the suspension of the EU-market authorization for medicines containing tetrazepam [19].

To gain insights in ADRs of drugs, several sources can be consulted, including comprehensive bibliographic databases (Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Embase, Spanish Medical Index, Medline), public agencies involved in detection of drug safety (including EMA, FDA and SEFV-H, ANSM), databases dealing with spontaneous notifications of ADRs (FEDRA, BNPV and FAERS), as well as several websites (e.g., drugcite). However, the available information is sometimes confusing and contradictory and, occasionally, scientific or technical rigor is lacking.

In view of this, we considered that performing a systematic review and subsequent meta-analysis would increase the clarity of the published literature, allowing for a better interpretation of the existing information. For this reason, in this study, we systematically review and discuss the available evidence regarding adverse effects of tetrazepam.

2. Materials and methods

In order to find complete information concerning ADRs of tetrazepam we have used a comprehensive two-sided approach. First, we performed a search in the electronic, peer-reviewed journal databases MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (up to 11 July 2013) using the search term ‘tetrazepam’. We selected all papers describing studies performed on humans or case reports that made mention of tetrazepam-induced ADRs. Our exclusion criteria were: publications not related to human use, effectiveness evaluations, experimental studies, pharmacokinetic studies, review articles, other drug articles referred to other drugs, articles not written in English or Spanish, editor notes (concerning another selected publication) and articles for which the full text or abstract was unavailable. A search in the Cochrane database was also conducted. The following data were extracted from the selected articles: first author, year of publication, number of cases included, gender, age and social status (patient, nurse, health-care laboratory/industry worker/staff) of subjects, symptoms reported, body areas affected, diagnosis, administration route (orally or by contact with drug powder), previous allergy history, drug dosage (in oral treatments), concomitant treatment with other drugs, tetrazepam exposure time (two variants: i) until the development of ADRs in patients; and ii) to the

time of publication in the case of workers), drugs used for resolution of allergic reactions, time to resolution, allergy testing (patch test, skin prick test, intradermal test and oral challenge) and outcomes (positive or negative) in both tetrazepam and other benzodiazepines tests. Second, we collected ADR notifications related to tetrazepam in free-access databases, including Spanish (FEDRA), French (BNPV) and American (FAERS) pharmacovigilance system databases. These databases differed in the time frames from which they offered information: BNPV from 1989 until 30 June 2012, FDA from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2012 and FEDRA from 1984 until March 2013. Data obtained from reports in the webpage Drugcite (this website aggregates and simplifies data from FAERS) [20]. Different types of adverse effects were classified by System Organ Class under the Medical Dictionary for Regulatory Activities classification.

3. Results

3.1 Peer-reviewed journals

In a search (11 July 2013) for the term ‘tetrazepam’ in peer-reviewed journals present in MEDLINE and Cochrane databases, 112 publications were detected initially. Four additional papers that met our inclusion criteria were cited in some of the above-mentioned publications and were therefore added to our list [7,21–23]. As illustrated in Figure 1, from these 116 articles, 30 manuscripts met the criteria described in materials and methods and, consequently, were included in our systematic review [1–16,22,24–36]. These publications were case reports or case series but not clinical trials. Altogether, the 30 publications described a total of 72 subjects suffering from any kind of cutaneous adverse event related to tetrazepam. The mean age of the subjects was 52.2 years (median: 61.5; range: 31 – 83), and 70% were women (42/60). We detected two different subpopulations among the subjects: 45 subjects were tetrazepam-treated patients (hereafter referred to as ‘patients’), whereas the remaining 27 were tetrazepam-exposed subjects (hereafter referred to as ‘occupational-exposed cases’). The latter group included 23 nurses, 2 laboratory technicians [5], 1 technician repairing machinery [6] and a mother of a tetrazepam-treated patient [7]. Information on allergic background was available for 36 of the 72 subjects. Interestingly, 64% (23/36) had no previous allergy episodes, whereas 14% (5/36) had experienced previous allergic episodes (erythema and vesicles) in response to tetrazepam [4,6,24,26,29]. The remaining subjects had singular cases of diverse allergy episodes, including recurrent eczema or atopic dermatitis (three subjects) [10,27], asthma (one) [13], allergic rhinitis (one) [9], Stevens–Johnson syndrome (by phenobarbital) (one) [28] and hay fever (one) [10] (Figure 2A).

Cutaneous alterations are the only ADRs that have been reported in both subgroups (Table 1). As shown in Figure 2, the most frequent ADR described was airborne-contact dermatitis [4–11], which was associated with 26 of the 27 occupational-exposed cases (1 of the 27 developed erythematous

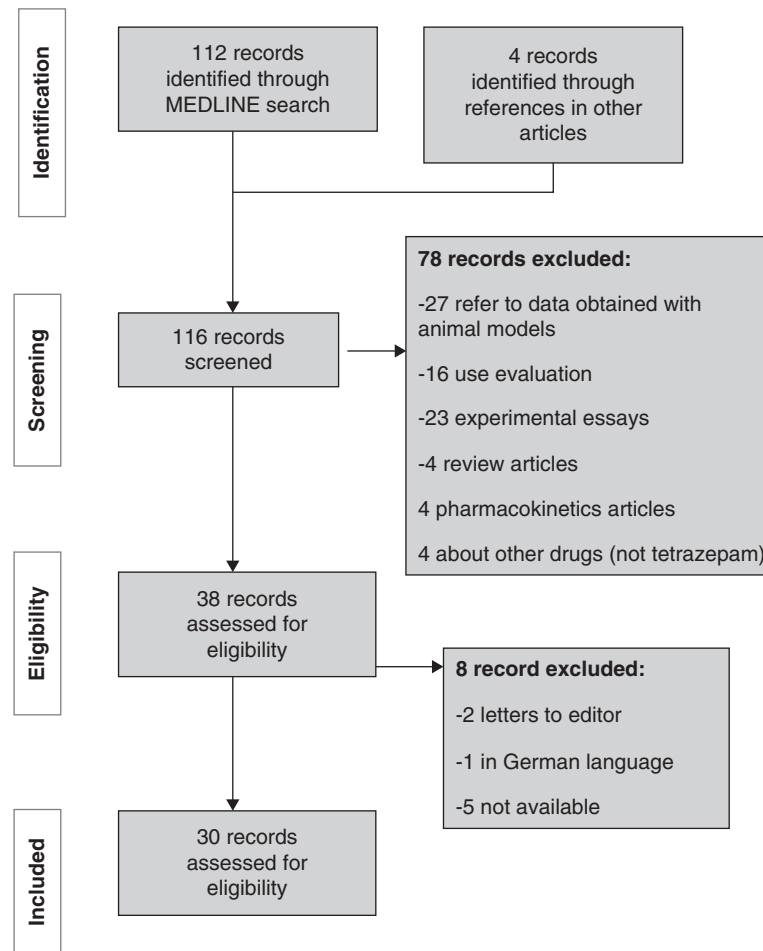


Figure 1. Flow chart outlining the search strategy and results of the different steps.

rashes) [13]. The main ADRs described in patients were maculopapular exanthema with 38% (17/45) [1,15,16,25,31,33,34] toxic epidermal necrolysis [28,30,32] and erythema multiforme [13,16,22,29] with 66% (5/45). Two patients had died [28,35] (Figure 2). Body areas more frequently affected were: 51.56% head and neck (including periorbital area [occurring frequently], face, neck, scalp, lips, cheeks, ears and paranasal area), 28.13% upper limbs (forearms, arms, hands and fingers), 7.81% lower extremities (legs and feet), 7.8% trunk (chest and retroauricular area) and 4.69% systemic allergy symptoms (affecting the entire body). Allergy to tetrazepam was evidenced with four different approaches: patch test, skin prick test, intradermal test and oral challenge test. By using these tests, we ascertained the plausible cross reactivity with other benzodiazepines.

The average time of exposure to tetrazepam prior to the onset of cutaneous ADR was 7.84 days (min 0.25, max 90 days) in the patients group (38/45) and 3.47 years (min 1, max 11 years) in the occupational-exposed group (16/27). Information about oral dosage was only available for 21 subjects in the patients group. Of these, 11 were treated with

50 mg/24 h and 6 with 100 mg/24 h. The remaining four were treated 50 mg/8 h, 50 mg/12 h, 75 mg/24 h and 150 mg/24 h, respectively.

3.2 Pharmacovigilance databases

We identified a total of 3481 tetrazepam-associated ADRs in the main pharmacovigilance databases (PhV-DBs). Of these, 1616 ADRs came from BNPV, 941 from FDA and 924 from FEDRA. The PhV-DBs include cases where multiple-described ADRs have taken place in a single subject. We will, therefore, refer to the ADRs from these databases as 'described ADRs'. The pharmacovigilance-databases search revealed that tetrazepam is associated with a wide range of ADRs, including hepatobiliary, neurological and psychiatric (either suicidal or self-injurious behaviors). Those with a prevalence of 1% or higher are listed in Table 1. The occurrence of these tetrazepam ADRs in PhV-DBs contradicts with peer-reviewed journals, which only reported cutaneous alterations.

Of the 1616 ADRs in the French BNPV, 648 (40%) were classified as severe. The most frequent ADRs were cutaneous

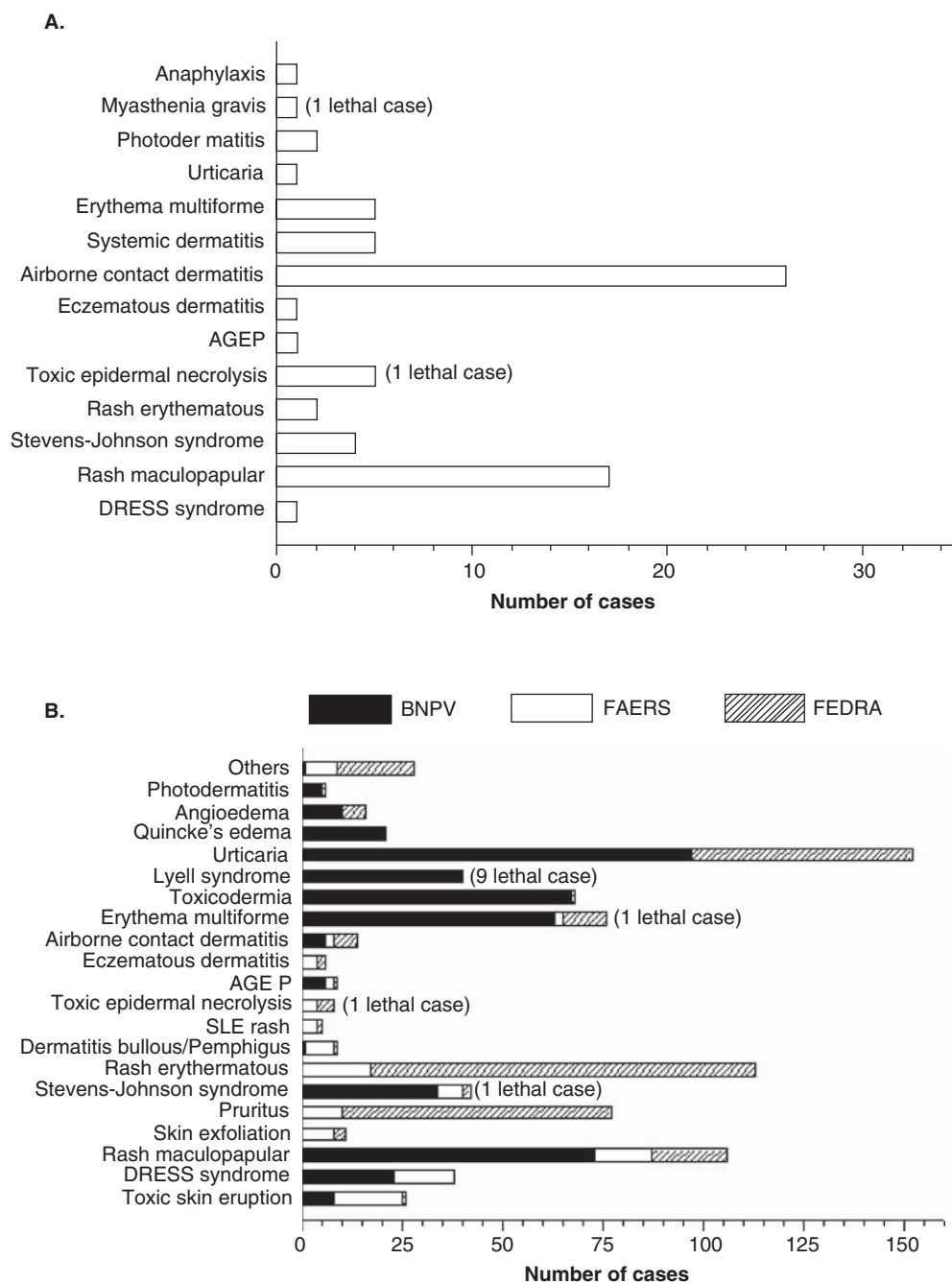


Figure 2. Numbers of adverse effects due to tetrazepam found in peer-reviewed journals (A) and pharmacovigilance agencies databases (B).

AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis; SLE: Systemic lupus erythematosus.

reactions (805 in total, of which 305 were severe), nervous system affection (192, 133 severe), gastrointestinal (46, all severe), hepatobiliary (74, 32 severe) and psychiatric affections (66, 38 severe) (Table 1). Subjects suffering from any kind of cutaneous ADR due to tetrazepam presented the following sociodemographic characteristics: 61.5% were women, the mean age was 50 years (median: 49 years; range: 1 h to 98 years). Among the described cutaneous-reaction-related

ADRs, the most frequent severe events described were: erythema multiforme (59 ADRs, 1 with fatal ending), Stevens-Johnson syndrome (33 ADRs, 1 with lethal evolution), Lyell syndrome (33 ADRs notified, 9 fatal evolutions) and DRESS syndrome (15 ADRs) (Figure 2B).

The BNPV also distinguished two subpopulations of subjects: patients and occupational-exposed cases. In the latter group, six cases (five nurses and one help caregiver) were

Table 1. ADRs reported to be due to tetrazepam found in peer-reviewed journals and pharmacovigilance agencies databases.

	PubMed		BNPV		FAERS		FEDRA		Total	
Total cases reported	72		1616		941		924		3553	
	%	n	%	N	%	n	%	N	%	n
Epidermal and dermal	100	72	49.8	805	12.7	120	32.0	296	36.4	1293
Neurological	-	-	11.9	192	7.8	73	19.5	180	12.5	445
Gastrointestinal	-	-	5.1	83	5.7	54	14.9	138	7.7	275
Psychiatric	-	-	4.1	66	6.7	63	8.0	74	5.7	203
Injury, poisoning and procedural complications	-	-	6.1	98	9.4	88	0.1	1	5.3	187
Hepatic and hepatobiliary	-	-	4.6	74	8.6	81	1.1	10	4.6	165
Hematologic disorders and bone marrow	-	-	3.5	57	6.1	57	1.2	11	3.5	125
Allergic reactions	-	-	6.1	9	1.4	13	-	-	3.2	22
Musculoskeletal	-	-	1.8	29	5.8	55	1.6	15	2.8	99
Investigations	-	-	3.0	48	4.4	41	-	-	2.5	89
Ear disease and labyrinth	-	-	2.2	36	0.1	1	2.9	27	1.8	64
Respiratory, thoracic	-	-	0.4	7	4.9	46	1.3	12	1.8	65
Vascular	-	-	1.2	20	1.9	18	1.9	18	1.6	56
Infections	-	-	0.8	13	3.6	34	0.2	2	1.4	49
Cardiac	-	-	0.3	5	3.1	29	1.4	13	1.3	47
Renal and urinary tract	-	-	1.2	19	1.6	15	1.4	13	1.3	47
Ocular	-	-	0.9	14	0.3	3	2.5	23	1.1	40
Metabolism and nutrition	-	-	0.7	12	2.6	24	0.2	2	1.1	38
Immune	-	-	0.9	14	2.1	20	0.3	3	1.0	37
Others	-	-		45		106		86		237

Data are expressed as percentage found in each source (cases) (N).

ADRs: Adverse drug reactions.

described. On the other hand, they reported a mean of 12 days for Lyell syndrome (median 13 days, 1 – 28 days range), 11 days for Stevens–Johnson syndrome (median 9 days, 1 – 28 days range, 1 missing data) and 22 days for DRESS syndrome. We did not find data on dosage, allergy background or body areas affected.

The FDA Adverse Event Report FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database contains 941 subjects, 61% of which were female with an average age of 50 years. The ADRs that were most frequently reported are epidermal and dermal (12.75%, 120/941), injury, poisoning and procedural complications (9.4%, 88/941), hepatic and hepatobiliary (8.6%, 81/941), neurological (7.8%, 73/941) and psychiatric (6.7%, 63/941) (Table 1). Figure 2B details the 120 cases of epidermal and dermal adverse events. The FAERS database did not inform about oral doses used, allergy background, exposure time, body areas affected or results of allergy tests.

The Spanish FEDRA database contains 924 ADRs associated to tetrazepam. The ADRs that were most frequently reported are epidermal and dermal (32.0%, 296/924), neurological (19.5%, 180/924), gastrointestinal (14.9%, 138/924) and psychiatric (8.0%, 74/924) (Table 1). Among the epidermal and dermal ADRs were 11 erythema multiforme, 4 toxic epidermal necrolysis, 2 Stevens–Johnson syndrome and 1 exanthematous pustulosis (Figure 2B). The ADR lapse time until resolution was 16.1 days (2 – 270 days range). Two hundred and twenty-six patients recovered from clinical symptoms. One case of toxic epidermal necrolysis resulting in death was

reported. We stress that 89 of the described ADRs might be related to the use of other suspect drugs rather than tetrazepam. The FEDRA database did not provide information, which body areas were affected.

4. Discussion

In this manuscript, we evaluate the evidence related to the different kind of ADRs in a recent trending topic in pharmacology: the suspension of the marketing authorization for the benzodiazepine tetrazepam. To do so, we have used a two-sided approach. First, we have performed a systematic review of any existing peer-reviewed publications in biomedical literature where the term ‘tetrazepam’ appears. Second, we have searched for the term ‘tetrazepam’ in the main PhV-DBs.

One of the advantages of using this two-sided approach is that we can reveal discrepancies, for instance, in the number of cases reported, in the information provided by these different sources. In published literature, we found only 72 subjects, whereas the PhV-DBs list 3481 cases. Of course, we cannot exclude that this discrepancy can be an example of the Webber effect [37], which is that spontaneous reporting of ADRs in biomedical literature is done mostly during the early marketing of a drug, and then decreases. However, we failed to find a turning point in the amount of cases reported to underpin the tetrazepam withdrawal. If we group the cases reported in the biomedical literature by lustums (1995 – 2000, 17; 2000 – 2005, 13; 2005 – 2010, 14;

2010-present, 22), no trend is discovered. Unfortunately, we cannot do the same analysis on the number of ADRs reported in the PhV-DB, as the periods of data collection of the databases differ and in some cases are unknown.

A second advantage of the double approach is in the kind of ADRs that were reported. Although published reports only make reference to a single kind of ADRs, cutaneous alterations, PhV-DB list additional ADRs, such as neurologic and gastrointestinal (Table 1). In the PhV-DB search, cutaneous alterations (epidermal and dermal) were also the most frequently reported ADRs. However, there is a relatively high percentage of > 5% of neurologic, gastrointestinal and hepatic ADRs in PhV-DB. This percentage is higher than for other ADRs with great clinical significance such as Stevens–Johnson syndrome (3.6%), toxic epidermal necrolysis (1%), DRESS syndrome (3%) and others.

5. Expert opinion

We acknowledge that our study may present some limitations as we have been searching in free-access databases only. This point is relevant because most of the clinicians do not have access to large databases like the WHO/UMC Vigibase where they could obtain more information. In addition, we note that the time frames of collected ADR reports in the BNPV, FEDRA and FAERS databases are very different in terms of length and somehow not comparable.

Interestingly, although we found a large discrepancy in the number of subjects found in the two searches, detailed study of the type of cutaneous ADRs allows us to state that the two approaches yield similar results in terms of prevalence. The side effect that was most frequently reported is maculopapular rash (12 and 13%). To reach this conclusion, we have disregarded airborne-contact dermatitis as we observed that this ADR was especially prevalent (26 out of 27 cases) in occupational-exposed cases in biomedical literature.

There is a lack of randomized controlled clinical trials evaluating tetrazepam efficiency and/or safety. This shortcoming made it impossible for us to perform a meta-analysis. In the recent past, using this statistical technique, we have been able to evaluate the safety of other pharmacological drugs [38,39].

Tetrazepam is included in a specifically German list of potentially inappropriate medications that elderly persons should not take, referred to as PRISCUS [40]. Although PRISCUS is not a list of forgiven drugs, this is very relevant as our study detected a relatively large number of subjects who were older than 65 years. Consistent with our observation, Amann *et al.* reported tetrazepam as one of the most commonly prescribed potentially inappropriate medications in elderly persons [41].

Although it is beyond the scope of this article, we observed the presence of a tropism for the skin, which distinguishes tetrazepam from other benzodiazepines. Among the mechanisms by

which tetrazepam induces these ADRs can be the superposition of two planar structures, and the existence of a polar aromatic near center. For tetrazepam, the main metabolic pathway consists of a demethylation followed by cyclohexene hydroxylation, plus a biotransformation to diazepam. These metabolic events may place us in front of a pharmacogenetically interesting case. Identification of genetic polymorphisms is due to single nucleotide polymorphisms. It is well established that variations of a single nucleotide within a gene can have a significant influence on both the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a drug. As next-generation sequencing techniques are readily available, it would be possible to conduct a study in the patients who have already presented such side effects to identify genes involved in tolerability. Furthermore, we cannot exclude the occurrence of epigenetic changes, possibly induced by environmental factors such as stress [42,43].

There are remaining unknown key questions, which we should reconsider. First, how could tetrazepam remain in the market for 30 years without knowing its efficacy based on published clinical trials? This question is very important because often clinical trials are stopped and their results remain unpublished if the results of a trial are negative. Second, what are the precise reasons for the withdrawal of tetrazepam? In this study, we were unable to find evidence for a biological mechanism for serious skin reaction caused by tetrazepam and a considered difference to other benzodiazepines. We have found the same ADRs since its introduction in the market 30 years ago. And third, why is there a lack of knowledge transfer between pharmacovigilance-bibliographic databases and physicians? It is not the first time that this phenomenon occurs; benfluorex (Mediator®), an anti-diabetic drug, also remained in the market for 30 years but recently has been associated with fatal results.

In conclusion, it is very important to foster a strong interaction between pharmacovigilance agencies, scientific publications and health professionals, in order to improve and optimize exchange of knowledge on clinical cases of ADRs. Even unique case reporting is relevant. Such changes imply an increased workload but will lead to a better understanding of the causes of clinical symptoms and improved decision-making in clinical drug usage. Increased information exchange may prevent withdrawal of drugs that have been used in an apparently safe way for years and may also prevent the use of drugs that are incorrectly assumed to be safe.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (●) or of considerable interest (●●) to readers.

1. Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermat* 1990;22(4):246
- **First case report of adverse cutaneous reactions due to tetrazepam.**
2. Martinez-Tadeo JA, Perez-Rodriguez E, Hernandez-Santana G, et al. Anaphylaxis caused by tetrazepam without cross-reactivity with other benzodiazepines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(4):284-5
3. Del Pozo MD, Blasco A, Lobera T. Tetrazepam allergy. *Allergy* 1999;54(11):1226-7
4. Breuer K, Worm M, Skudlik C, et al. Occupational airborne contact allergy to tetrazepam in a geriatric nurse. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(10):896-8
5. Choquet-Kastylevsky G, Testud F, Chalmet P, et al. Occupational contact allergy to tetrazepam. *Contact Dermat* 2001;44(6):372
- **Report of two laboratory technicians cases of skin airborne contact reaction to tetrazepam.**
6. Ferran M, Gimenez-Arnau A, Luque S, et al. Occupational airborne contact dermatitis from sporadic exposure to tetrazepam during machine maintenance. *Contact Dermat* 2005;52(3):173-4
- **Report of a technician repairing machinery case of skin airborne-contact reaction to tetrazepam.**
7. Garcia-Bravo B, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Contact dermatitis from diazepoxides. *Contact Dermat* 1994;30:40
- **Single reported case of a mother who develops a skin adverse reaction due to tetrazepam while administering the drug to her daughter.**
8. Landeck L, Skudlik C, John SM. Airborne contact dermatitis to tetrazepam in geriatric nurses-a report of 10 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(6):680-4
9. Lepp U, Zabel P, Greinert U. Occupational airborne contact allergy to tetrazepam. *Contact Dermat* 2003;49(5):260-1
10. Vander Hulst K, Kerre S, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from tetrazepam in nurses. *Contact Dermat* 2010;62(5):303-8
11. Vazquez-Cortes S, Davila Fernandez G, Elices Apellaniz A, et al. Eczematous dermatitis caused by tetrazepam. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:64-5
12. Quinones D, Sanchez I, Alonso S, et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermat* 1998;39(2):84
13. Ortiz-Frutos FJ, Alonso J, Hergueta JP, et al. Tetrazepam: an allergen with several clinical expressions. *Contact Dermat* 1995;33(1):63-5
14. Sanchez I, Garcia-Abujeta JL, Fernandez L, et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26(2):55-7
15. Barbaud A, Girault PY, Schmutz JL, et al. No cross-reactions between tetrazepam and other benzodiazepines: a possible chemical explanation. *Contact Dermat* 2009;61(1):53-6
16. Pirker C, Misis A, Brinkmeier T, Frosch PJ. Tetrazepam drug sensitivity - usefulness of the patch test. *Contact Dermat* 2002;47(3):135-8
17. EMA. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142552.pdf 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed June 2013]
18. ANSM. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tetrazepam-Myolastan-et-generiques-des-effets-indesirables-cutanes-parfois-graves-sont-susceptibles-de-remettre-en-cause-le-rapport-benefice-risque-de-ces-specialites-Point-d-information> [Accessed June 2013]
19. AEMPS. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_15-2013-myolastan.htm [Accessed June 2013]
20. Drugcite. Available from: <http://www.drugcite.com/?q=tetrazepam> [Accessed June 2013]
21. Tomb RR, Grosshans E, Defour E, Heid E. Allergic skin reaction to tetrazepam detected by patch testing. *Eur J Dermatol* 1993;3:3
22. Rodríguez M, Ortiz J, Del Río R, Iglesias L. Eritema exudativo multiforme inducido por tetrazepam. *Med Clin (Barc)* 2000;115:9.1
23. Manrique R, Gonzales MR, Calderon MJ. Utilidad del patch-test para detectar la alergia al tetrazepam. *Dermatitis de Contacto* 1993;21:17-18
24. Sanchez-Morillas L, Laguna-Martinez JJ, Reano-Martos M, et al. Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-6
25. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, et al. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermat* 2001;44(4):259-60
26. Thomas E, Bellon T, Barranco P, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-22
27. Bachmeyer C, Assier H, Roujeau JC, Blum L. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-9
28. Delesalle F, Carpentier O, Guatier S, Delaporte E. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *Int J Dermatol* 2006;45(4):480
29. Cabrerizo Ballesteros S, Mendez Alcalde JD, Sanchez Alonso A. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6
30. Blanco R, Diez-Gomez ML, Gala G, Quirce S. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1146-7
31. Ortega NR, Barranco P, Lopez Serrano C, et al. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermat* 1996;34(2):139
32. Collet E, Dalac S, Morvan C, et al. Tetrazepam allergy once more detected by patch test. *Contact Dermat* 1992;26(4):281
33. Kampgen E, Burger T, Brocker EB, Klein CE. Cross-reactive type IV hypersensitivity reactions to

- benzodiazepines revealed by patch testing. *Contact Dermat* 1995;33(5):356-7
34. Palacios Benito R, Dominguez Ortega J, Alonso Llamazares A, et al. Adverse reaction to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):130-1
 35. Vargas Ortega I, Canora Lebrato J, Díez Ruiz A, Rico Irlés J. Myasthenia gravis after tetrazepam treatment. *An Med Interna* 2000;17(12):669
 - **Single reported case of a noncutaneous adverse reaction due to tetrazepam.**
 36. Ghislain PD, Roussel S, Bouffieux B, Delescluse J. Tetrazepam (Myolastan)-induced exanthema: positive patch tests in 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127(12):1094-6
 37. Hammond IW, Goodison SM, Specht LP. The Weber phenomenon: is it too naive? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:2
 38. Solís-García Del Pozo J, Mínguez-Mínguez S, de Groot PW, Jordan J. Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12(4):479-86
 39. Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordan J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res* 2013;74C:78-86
 40. Holt S, Schmiedl S, Thurmman PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31-32):543-51
 41. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(5):69-75
 42. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 2010;39(1):66-72
 43. Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses* 2009;73(5):770-80

Affiliation

Beatriz Proy-Vega^{1,2}, Carmelo Aguirre³, Piet de Groot⁴, Julián Solís-García del Pozo^{2,5} & Joaquín Jordán^{†2,6}

[†]Author for correspondence

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain

²Grupo de Neurofarmacología, IDINE, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, Spain

³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad del País Vasco y Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca, Hospital Galdakao-Usansolo, Usansolo, Spain

⁴Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, Spain

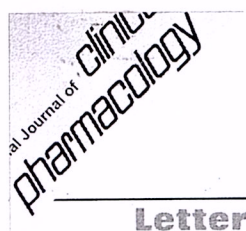
⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Villarrobledo, Albacete, Spain

⁶Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, Spain

Tel: +34 967 599200 ext 2955;

E-mail: joaquin.jordan@uclm.es

Jimeno FJ, Salgueiro-Vazquez E, Ordoñez L, **Aguirre C**, Carvajal A, Manso G. Reporting problems related to medication in Spain. The *yonotifico (I report) Project*, an option for citizens. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014 ;52(12):1112-4. doi: 10.5414/CP202200.



©2014 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0946-1965

DOI 10.5414/CP202200
e-pub: October 8, 2014

LETTER TO THE EDITOR

Reporting problems related to medications in Spain. The *yonotifico* (I report) project, an option for citizens

Francisco J. Jimeno¹, Esther Salgueiro-Vazquez¹, Lucía Ordoñez¹, Carmelo Aguirre², Alfonso Carvajal³, and Gloria Manso¹

¹Área de Farmacología, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, ²Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao, and ³Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos, Universidad de Valladolid, Spain

Sir, – The new European legislation concerning pharmacovigilance published in 2010 promotes the involvement of patients in spontaneous reporting programs of suspected adverse drug reactions (ADR) [1]. To facilitate this involvement, regulatory agencies of the European Union member states should develop websites for the electronic reporting by citizens; it should be the initiative of each country to develop paper formats and additional reporting systems, such as telephone, fax, or e-mail [2, 3]. In January 2013, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) set up a website including an electronic form for direct reporting by citizens of suspected ADR (www.notificaram.es). In this way, the AEMPS is enforcing the new legislation and provides the Spanish population with the possibility

of reporting ADRs and collaborating with the existing pharmacovigilance system [4]; the Spanish agency has not implemented additional reporting systems for citizens so far.

The electronic format for reporting is very convenient since Internet users in Spain are mainly young and middle-aged people; in addition, the information is automatically registered in the database. However, this particular format might not facilitate reporting by people from rural areas with limited access to the Internet or elderly people.

To analyze the feasibility of this approach, we are developing a pilot study of reporting problems related to medications by citizens in Spain; this pilot study is focused on ADRs as much as on other problems related to medications. The project is a collaboration of three Spanish pharmacovigilance research groups: the University of Oviedo (Asturias), the University of Valladolid (Castilla y León), and the Galdakao Hospital (Basque Country), and it covers the population of these three Spanish regions, with a total population of 5,816,531 inhabitants according to the population census of 2012. Under the slogan “*yo notifico*” (I report) we have developed: 1) a website (www.yonotifico.es) linked to the website of the AEMPS for citizens to report ADRs and 2) a paper formulary: “the blue card”, to report ADRs and other problems related to medications (Table 1). The electronic formulary encloses a field of free text (1000 characters maximum) to allow the reporter to summarize the case in their own words. The website also includes information about why, what, and how to report. From January to June 2013, we ran a promotional campaign for the project in collaboration with consumer organizations, pharmacists, town associations,

Table 1. The *yonotifico* (I report) project (<http://www.yonotifico.es/>).

		Adverse drug reactions	Other medication-related problems
Reporting formats	Website	www.notificaram.es (AEMPS)	www.yonotifico.es
	Paper	Blue card	Blue card
	Telephone, fax	Yes	Yes
	E-mail	comunica@yonotifico.es	comunica@yonotifico.es
Information for reporting	Website	Yes	Yes
	Paper	Leaflets	Leaflets
Feed-back to reporters	Website	–	E-mail
	Paper	Postal mail, telephone	Postal mail, telephone

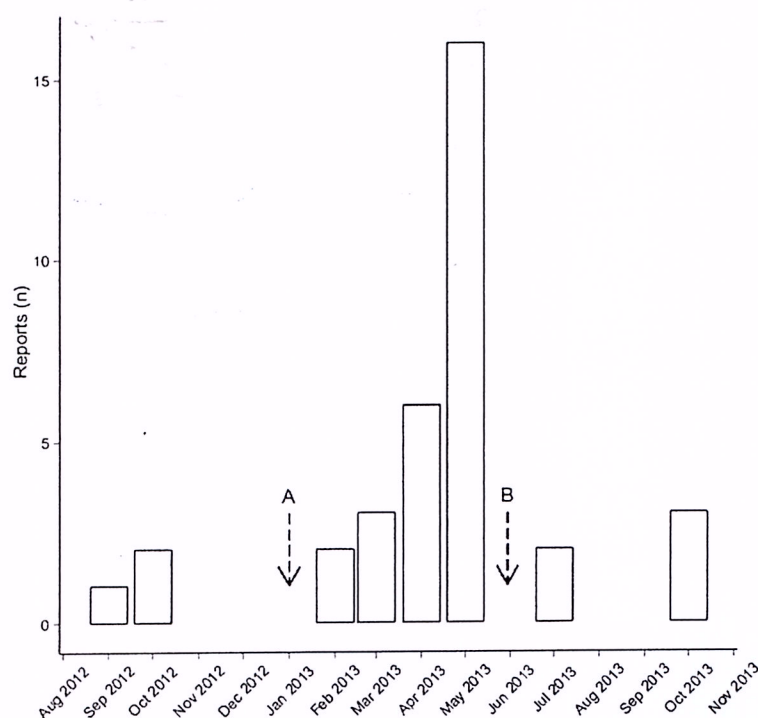


Figure 1. Evolution of the reception of reports and their relation to the beginning (A) and end (B) of the promotional campaign of the project.

patient associations, and local communication media.

From September 2012 to October 2013, we received 36 reports from patients (ADR, 29; other problems related to medications, 6; adverse reaction associated with a health product, 1). The majority of the reports ($n = 27$; 75%) were received during the promotional campaign. The evolution of report reception over this time interval is summarized in Figure 1. In the reports, the pharmacological classes most frequently involved were: psychotropic drugs ($n = 16$), non-steroidal anti-inflammatory drugs ($n = 5$), antihypertensive drugs ($n = 4$), and antineoplastic agents ($n = 3$). Organs and systems most frequently involved in the ADR were: nervous system ($n = 11$; 18.6%), skin and subcutaneous tissue ($n = 9$; 15.3%), gastrointestinal ($n = 8$; 13.6%), and general disorders ($n = 8$; 13.6%). All but one of the ADRs reported were included in the summary product characteristics. Other problems related to medications reported were: 3 related to the purchase of the medication, 2 concerning difficulty in oral administration, and 1 regarding the information included in the leaflet.

Our first reports are in line with those previously obtained in other countries [2, 3]

and show the ability of the Spanish population to provide valuable information about different problems associated with medications. According to our initial experience, the main difficulty in developing spontaneous reporting by citizens is not their ability to identify ADRs or other problems related to medications, but: 1) to inform the population about the possibility of collaborating by reporting medication-related problems and 2) to be able to involve citizens in actively reporting. During our promotional campaign, we observed interest from citizens and patient associations in collaborating but also surprise discovering the new option for citizens to play an active role in pharmacovigilance. In the United Kingdom, patients have been allowed to report suspected ADRs to the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) since 2005. However, street interviews performed in the population of Liverpool in 2011 found that only 6.2% were aware of the possibility of direct patient reporting [5]. Some broadcasting in the media about the benefits and risks of medicines such as statins has shown the potential to increase reporting of ADRs by patients [6]. However, the development of ways to steadily maintain the stimulus for reporting in citizens is crucial; initiatives such as the publication of a newsletter linked to the “*yonotifico*” website as well as seeking the support of pharmacists to report by paper formats might be useful tools to achieve this aim.

Funding

This project is supported by the Carlos III Institute, dependent on the Economy and Competitiveness Ministry of the Spanish Government (PI11-01807).

Conflict of interest

None.

References

- [1] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. [Last accessed 8 July 2013]. Available on: <http://ec.europa>.

- eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf
- [2] *Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA.* Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 63: 148-156.
 - [3] *Herxheimer A, Crombag R, Alves TL.* Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action International.* 2010. [Last accessed 8 July 2013]. Available on: <http://www.haiweb.org/14012010/14Jan2010ReportDirectPatientReportingofADRsFINAL.pdf>
 - [4] *Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ.* Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo. 2010 [Last accessed 8 July 2013]. Available on: <http://www.uniovi.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf>
 - [5] *Krska J, Jones L, McKinney J, Wilson C.* Medicine safety: experiences and perceptions of the general public in Liverpool. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 1098-1103.
 - [6] *van Hunsel F, Passier A, van Grootheest K.* Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67: 558-564.

Correspondence to
Dr. Gloria Manso
Pharmacology, Department of Medicine,
Faculty of Medicine,
Julian Clavería 6, 33006 Oviedo, Spain
gmanso@uniovi.es