



OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

MEMORIA DE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

2022

INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Número de casos recibidos.....	1
Evolución anual del número de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos.....	3
Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global.....	4
Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.....	4
Comité Técnico de la Red Vasca de Farmacovigilancia.....	7
Presentación del Programa de Farmacovigilancia.....	7
Boletines de Farmacovigilancia.....	7
Curso de Farmacovigilancia.....	8
Estancia formativa en la Unidad de Farmacovigilancia.....	8
Notifica RAM.....	9
Reuniones de Coordinación de Centros. Comité Técnico de Farmacovigilancia.....	10
Formación Continuada.....	13
Participación en grupos de trabajo	13

INDICE

	Pág.
Informe de Resultados.....	14
1. Señales de seguridad	14
2. Resultados del Programa de Notificación	15
2.1 Descripción de los casos reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios y ciudadanos	16
Distribución por OSI	16
Distribución por procedencia	17
Origen de los casos por tipo de notificador.....	17
Notificadores nuevos.....	19
Conocimiento previo.....	20
Distribución por grupo de edad y sexo.....	21
Distribución por gravedad y criterio de gravedad.....	21
Distribución por desenlace global.....	22
Distribución de las reacciones adversas por Órganos.....	24
Reacciones más notificadas.....	25
Medicamentos más notificados	27
Clasificación de los medicamentos según el ATC.....	28
Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼).....	29
Casos Alertantes.....	29
3. Incidentes con productos sanitarios.....	31
4. Consultas telefónicas.....	33
5. Producción Científica.....	34
ANEXOS	35
ANEXO I. Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica.....	36
ANEXO II. Boletines de Farmacovigilancia	42



Boletín de Farmacovigilancia nº 54.....	43
Boletín de Farmacovigilancia nº 55	54
ANEXO III. Artículos en revistas	65
García M, Albizua-Madariaga I, Lertxundi U, Aguirre C. Subacute thyroiditis and COVID-19 vaccines: a case/non-case study. <i>Endocrine</i> . 2022;77(3):480-485. doi: 10.1007/s12020-022-03101-z.	67
Aguirre C, Palacios-Zabalza I, Ceruelo I, Txintxurreta-Albizua A, García M. Hypersensitivity reactions associated with iron isomaltoside and ferric carboxymaltose. <i>Eur J Intern Med</i> . 2022:S0953-6205(22)00421-6. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.030.	74

UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DEL PAIS VASCO

INTRODUCCION

En esta memoria se describe la actividad y resultados principales de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco (UFVPV) durante el año 2022.

En 2022, se han recibido 512 casos de acontecimientos adversos a vacunas contra la Covid-19, cifra muy inferior a los 8.782 casos recibidos en 2021. Esta cifra, aunque se ha administrado un menor número de dosis, hace pensar que se ha perdido la sensibilidad a la seguridad de estas vacunas. Sin embargo, si bien parece que el perfil de seguridad de las vacunas Covid-19 bivalentes (segunda dosis de refuerzo) es similar al previamente descrito con las vacunas Covid-19 de refuerzo monovalentes, es necesario continuar monitorizando su seguridad para ayudar a actualizar las recomendaciones de vacunación contra la Covid-19.

Por otra parte, si se excluyen los casos notificados de vacunas contra la Covid-19, se aprecia un aumento en el número de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos (1.347 casos) en comparación con el año 2021 (801 casos), lo que ha supuesto un incremento del 68%.

Uno de los objetivos fundamentales de la Farmacovigilancia es la detección de reacciones adversas graves. En 2022, en la Unidad de Farmacovigilancia se han recibido 589 (31,7%) casos graves. La tasa de notificación de casos graves ha sido de 26,67 x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que ha sido de 18,2 x100.000 habitantes.

A continuación, se detallan los datos globales del año 2022:

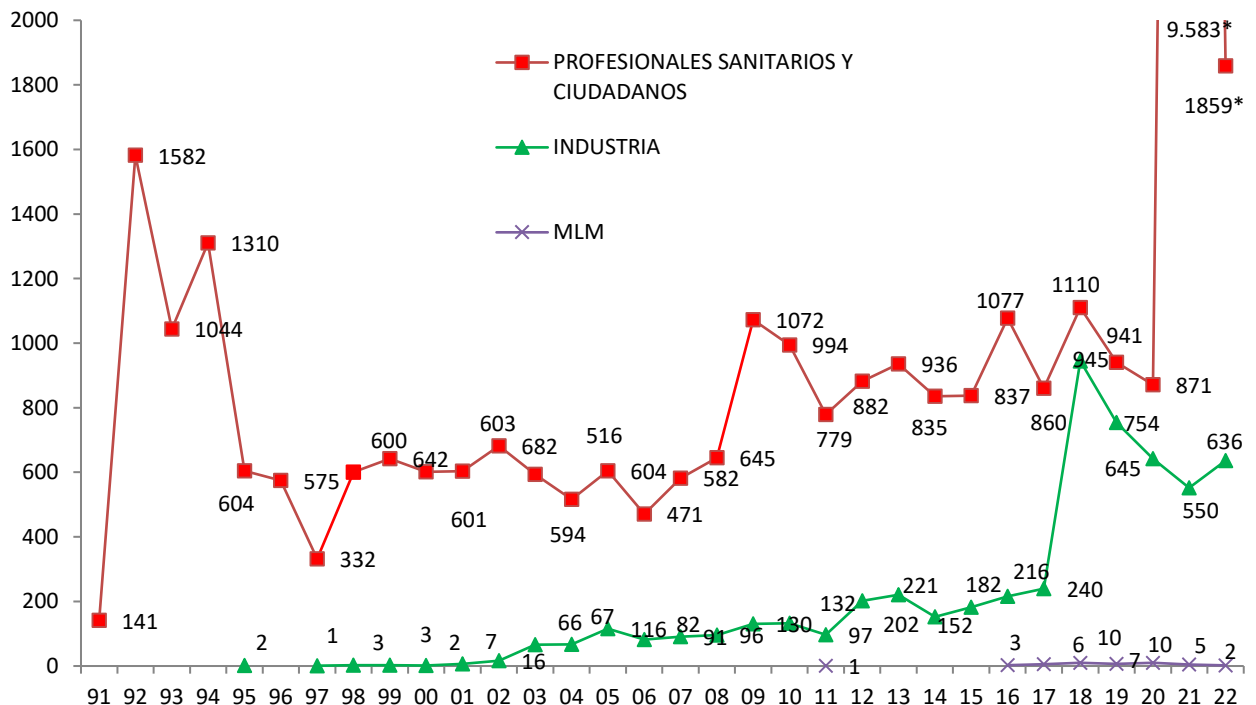
1º Número de casos recibidos.

- La Unidad de Farmacovigilancia recibió **1.859 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos**, de los cuales **512 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas contra la Covid-19** y 1.347 casos fueron reacciones adversas a otros medicamentos. En años anteriores fueron: 9.583 casos (8.782 a vacunas contra la Covid-19) en 2021, 871 en 2020, 941 en 2019, 1110 en 2018, 860 en 2017, 1077 en 2016, 837 en 2015.
- La Industria Farmacéutica cargó en la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) 636 casos originados en la Comunidad Autónoma Vasca (550 en 2021, 645 en 2020, 754 en 2019, 945 en 2018, 240 en 2017, 216 en 2016, 182 en 2015).

- Se recibieron 2 casos del servicio *Medical Literature Monitoring* (MLM) de la EMA, a través del cual la EMA hace un seguimiento de la literatura médica para identificar casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (autorizados en la Unión Europea), que han sido publicados y presumiblemente no notificados a los sistemas nacionales de farmacovigilancia de los estados miembros, con el objetivo de introducir dichos casos en EudraVigilance. Es decir, el servicio MLM de la EMA identificó (en 2022) 2 casos de sospecha de reacción adversa originados en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) publicados en revistas científicas.

En conjunto, en **2022**, han entrado en la base de datos FEDRA **2.489 casos** (8 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria) de sospechas de reacciones adversas a medicamentos procedentes de la CAPV (véase figura 1).

1.1 Evolución anual del número de casos totales.

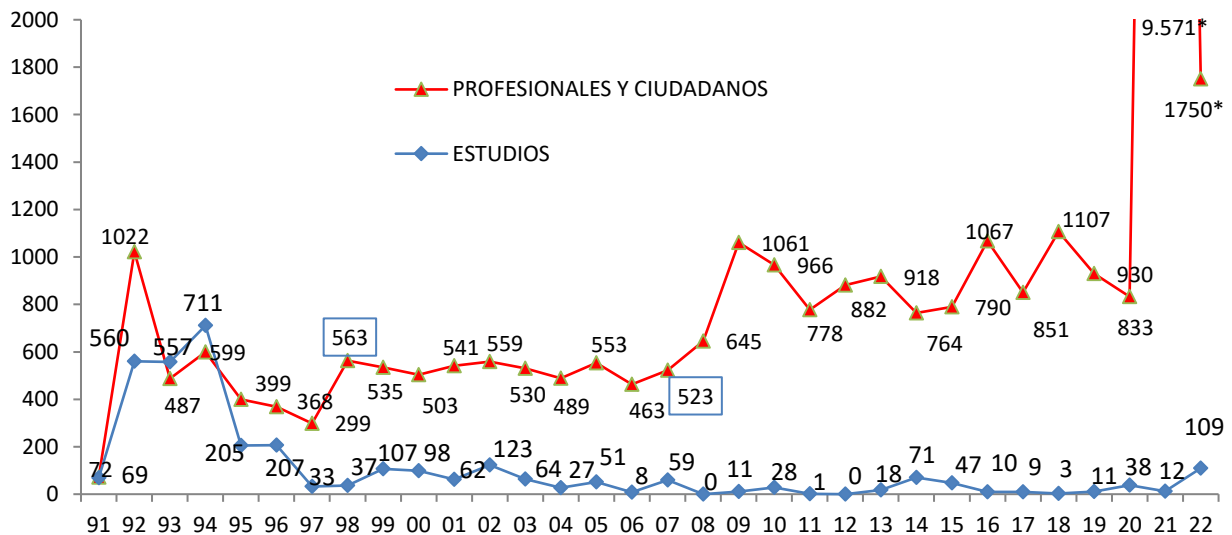


*8.782 casos de vacunas contra la Covid-19 en 2021 y 512 casos en 2022

Figura 1. Evolución anual del número total de casos: profesionales sanitarios y ciudadanos, Industria Farmacéutica y MLM

1.2 Evolución anual del número de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos

Por otra parte, los profesionales pueden comunicar casos espontáneos o casos recogidos a través de estudios específicos de seguridad. En el año 2022, de los 1.859 casos recibidos por profesionales sanitarios y ciudadanos, 1.750 casos fueron espontáneos y 109 casos de estudios (12 en 2021, 38 en 2020, 11 en 2019, 3 en 2018, 9 en 2017, 10 en 2016) (Fig.2).



*8.782 casos de vacunas contra la Covid-19 en 2021 y 512 casos en 2022

Figura 2. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de los profesionales sanitarios y ciudadanos por año

Como se aprecia en la figura 2, en el año 2022, se produjo un descenso del 81 % en el número total de casos recibidos de profesionales sanitarios y ciudadanos respecto al año 2021. Esto es debido al gran número de casos de acontecimientos adversos notificados con vacunas contra la COVID-19 en el 2021.

2º Notificadores nuevos. En el año 2022 ha habido 251 nuevos notificadores, 199 médicos, 15 farmacéuticos y 37 graduados en Enfermería (pág. 19), cifras inferiores a las de 2021 pero superiores a las de 2020, excepto la de farmacéuticos.

3º Comunicación procedente de Osatek. La Dirección de Osatek centraliza las comunicaciones de reacciones adversas a medios de contraste de resonancia magnética que suceden en sus diversos centros y las comunica a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2022, se han recibido 15 notificaciones (36 en 2021, 27 en 2020, 34 en 2019, 24 en el 2018, 26 en 2017, 34 en 2016, 0 en 2015, 33 en 2014, 43 en 2013 y 32 en 2012).

4º Comunicación a través del registro de Alertas en Osabide Global. El registro de RAM en Alertas de Osabide Global, creado en diciembre de 2016, es actualmente el medio preferente de notificación de casos de sospecha de RAM a la Unidad de Farmacovigilancia.

Durante el año 2022 se han recogido e incorporado al Sistema Español de Farmacovigilancia 1.382 casos. Además, se han actualizado los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global por los técnicos de la Unidad de Farmacovigilancia.

5º Comunicación a través del formulario de tarjeta amarilla en la intranet de Osakidetza. En agosto de 2008 se incorporó en la web de Osakidetza el formulario de notificación on-line, que puede ser enviado a la Unidad de Farmacovigilancia, a través del correo electrónico (farmacovigilancia@osakidetza.eus). Todo profesional de Osakidetza, que quiere notificar, puede hacerlo de forma fácil a través de la intranet. Así, se han recibido en 2022 en dicho formato 42 notificaciones. Fueron 93 en 2021, 47 en 2020, 70 en 2019, 99 en 2018, 90 en 2017, 153 en 2016.

El descenso en la utilización de esta vía, que precisa rellenar un formulario, seguramente se corresponda con el aumento en otras vías (Alertas de Osabide Global), que desde la Unidad de Farmacovigilancia se recomienda preferentemente a los profesionales.

6º Comunicación a través de Consultas no Presenciales en Osabide Global.

En 2021, a raíz de la vacunación máxima con vacunas contra la Covid-19, se habilitó la posibilidad de la notificación de sospechas reacciones adversas a medicamentos y la realización de Consultas a

través de Consultas no Presenciales desde los centros socio-sanitarios y desde la OSI Barrualde-Galdakao a la Unidad de Farmacovigilancia. En 2022, se han recibido 18 casos por esta vía.

Se ha solicitado extender al resto de Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI) la posibilidad de hacer Consultas no Presenciales a la Unidad de la Farmacovigilancia.

7º Consultas telefónicas. Los profesionales sanitarios realizan 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 en el mismo día y elaborando una respuesta escrita para remitir. Su descripción pormenorizada se encuentra en la página 33. En el año 2022 hubo 43 consultas; fueron 99 en 2021, 55 en 2020, 63 en 2019, 56 en 2018, 71 en 2017, 66 en el 2016, 61 en 2015, 62 en 2014, 89 en 2013, 71 en 2012.

En el esquema adjunto, figura 3, puede observarse, de modo resumido, el flujo de la información de seguridad de medicamentos y los niveles de actividad, en relación con la misma, que se van realizando a lo largo de los diferentes niveles de responsabilidad.

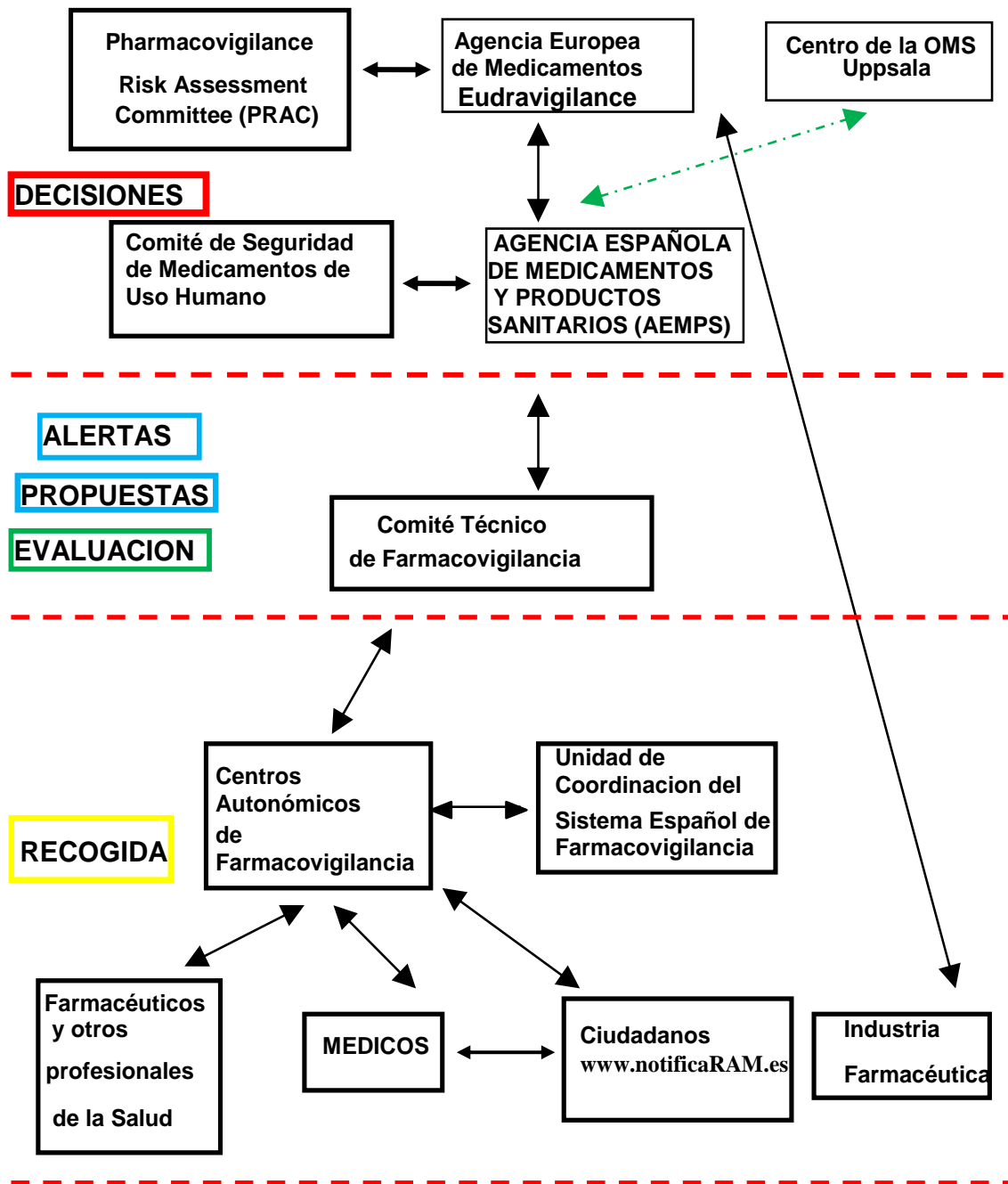


Figura 3. Flujo de la información de seguridad de medicamentos y niveles de actividad

COMITE TECNICO DE LA RED VASCA DE FARMACOVIGILANCIA

El Sistema de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco, regulado mediante el 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 Consejero de Salud, siendo los actuales:

- D. Jon Iñaki Betolaza San Miguel. Director de Farmacia
- 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 Rotaeché. Nefrólogo Hospital.
- Dña Pilar Manrique Martínez. Dermatóloga Hospital.

El Comité Técnico no se ha reunido durante el año 2022.

PRESENTACION DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

En el 2022 se han realizado algunas sesiones formativas programadas a los Centro de Salud, con el objetivo de impulsar la notificación de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

- ✓ 10 de mayo: C.S. BIDEZABAL
- ✓ 17 de mayo: C.S. DERIO
- ✓ 26 de mayo: C.S. ERANDIO
- ✓ 2 de junio: C.S. ASTRABUDUA

BOLETINES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante el año 2022, la Unidad de Farmacovigilancia ha elaborado y distribuido a los profesionales sanitarios 2 boletines, abril (boletín nº 54) y julio (boletín nº 55) (Anexo II).

CURSO DE FARMACOVIGILANCIA

El Curso de Farmacovigilancia *on line* es convocado por Formación Continuada desde Servicios Centrales de Osakidetza, y puede realizarse a través de la plataforma de formación Jakinsarea, desde todas las Organizaciones de Servicios Integrados de Osakidetza. El curso es continuación del curso presencial que organizó la Unidad de Farmacovigilancia durante 23 años, y comenzó a convocarse *on line* en 2015, lanzándose nuevas ediciones en 2016, 2017 (dos ediciones), 2018 (5 ediciones), no pudiéndose realizar ninguna edición en 2019 por problemas técnicos con la plataforma Jakinsarea.

Durante el año 2021 y 2022 no ha sido posible ofertar el curso de Farmacovigilancia debido a que, por un lado, se realizó la migración de la versión de Moodle de Jakinsarea y, por otro, Flash Player dejó de dar soporte a los navegadores, lo que en la práctica ha implicado que los cursos que se diseñaron con esta tecnología no se pueden visualizar por motivos de seguridad. En ese proceso, se han tenido que rehacer algunos cursos, entre ellos el de Farmacovigilancia.

En estos momentos se está trabajando desde Formación Continuada en buscar la mejor solución para retomar cuanto antes los cursos afectados.

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 la Universidad del País Vasco) y estancias de al menos un mes, fundamentalmente de farmacéuticos residentes (FIR) en su 2º año de residencia. Esta 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.

El año 2022, la Unidad de Farmacovigilancia recibió

- ✓ desde el 3 de marzo al 1 de abril a una farmacéutica residente (FIR3), del Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo y
- ✓ desde el 2 de noviembre al 14 de noviembre a dos farmacéuticas, una irlandesa y otra serbia, que realizaban una estancia en el Servicio de Farmacia del Hospital Galdakao-Usansolo dentro del programa EAHP internship.

NOTIFICA RAM

En cumplimiento de la directiva europea en Farmacovigilancia 2010/84/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> (15 de enero de 2013) para la notificación directa y de forma electrónica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Mediante este procedimiento de notificación, la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco recibió en 2022, 149 notificaciones. Estas notificaciones procedían de 120 ciudadanos y de 29 profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma.

REUNIONES DE COORDINACION DE CENTROS. COMITE TECNICO DE FARMACOVIGILANCIA

Dentro del organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (véase el flujograma de la página 8), 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-H), 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 2022 el CTSEFV-H ha celebrado 10 reuniones (16 febrero, 16 marzo, 22 abril, 18 mayo, 15 junio, 13 julio, 23 septiembre, 20 octubre, 18 noviembre y 14 diciembre), 6 de ellas mediante teleconferencia y 4 presenciales. Algunos de los temas tratados en estas reuniones fueron:

16 de febrero

- Temas para información:
 - Presentación de la memoria de actividades del CTSEFV-H 2021
 - FEDRA 3. Actualización

16 de marzo

- Temas para información:
 - Informe público sobre sospechas de reacciones adversas
 - Auditorías
 - FEDRA 3. Actualización

22 de abril

- Temas para información:
 - Información sobre el acceso a los datos de FEDRA
- Actualización de los grupos de trabajo

18 de mayo

- Renovación de la presidencia del CTSEFV-H
- Señales:
 - Ikervis y daño ocular por error de medicación (presentada por Centro de FV de Asturias)

15 de junio

- Señales:
 - Comirnaty, Spikevax y Vaxzevria y linfadenitis necrotizante histiocitaria (presentada por Centro de FV de Asturias)
- Temas para información:
 - Manejo de casos de la literatura relacionados con vacunas frente a la COVID-19
 - MedSafety Week 2022

13 de julio

- Señales:
 - Linfadenitis necrotizante histiocitaria y vacunas de papiloma humano (Cervarix y Gardasil) (presentada por Centro de FV de Asturias)
 - Ulceras perianales y Anso pomada rectal (presentada por el Centro de FV de Cataluña)
- Temas para información:
 - Guía de codificación, versión 6
 - Conexión virtual en los Comités presenciales
 - FEDRA 3. Actualización

23 de septiembre

- Señales:
 - Obinutuzumab y alteraciones hepáticas (presentada por Centro de FV de Murcia)
 - Apalutamida y enfermedad pulmonar intersticial (presentada por Centro de FV de Andalucía)
 - Evolocumab y ganancia de peso (presentada por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco)
- Temas para información:
 - Guía de codificación, versión 6: aprobación
 - FEDRA 3. Actualización
 - IX Seminario de Farmacovigilancia
 - Vigilancia de vacunas COVID-19

20 de octubre

- Temas para información
 - Conclusiones del IX Seminario de Farmacovigilancia
- Actualización de los grupos de trabajo

- Grupo de trabajo de formación, estudios y estrategias
- Grupo de trabajo de armonización de criterios de codificación

18 de noviembre

- Señales:
 - Natalizumab y cáncer de mama
- Temas para información:
 - Auditorías
 - FEDRA 3. Actualización
 - Error administración de Cafinitrina
- Actualización de los grupos de trabajo
 - Grupo de trabajo plantilla del informe de señales
 - Grupo de trabajo de armonización de criterios de codificación. Aprobación de la versión 9 del Anexo VI: COVID-19

14 de diciembre

- Señales:
 - Ibrutinib y serositis (presentada por el Centro de farmacovigilancia de Cantabria)
- Temas para información:
 - Dolalgial. Error por confusión de nombre
 - Intercambio de información entre Farmacovigilancia y el Departamento de Inspección y Control

FORMACION CONTINUADA

El Grupo de Trabajo de Formación Estudios y Estrategias elabora anualmente un Plan de Formación del SEFV-H, que es aprobado por el Comité Técnico. Durante el año 2022 se han llevado a cabo 3 módulos y un Seminario:

Módulo 1. Trombocitopenias: aspectos generales y etiopatogenia, clínica y manejo de trombocitopenias adquiridas. Dr. José Ramón Gonzalez Porras. Hospital Universitario de Salamanca.

Módulo 2. Explotación de datos de FEDRA mediante Power BI. Dra. Cristina Fernández Fernández. Unidad de Identificación de Riesgos. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. AEMPS.

Módulo 3. Guía de codificación v6.

IX Seminario de Farmacovigilancia. Córdoba.

PARTICIPACION EN GRUPOS DE TRABAJO

Durante el año 2022, la Unidad de Farmacovigilancia ha participado en el siguiente grupo de trabajo:

- GT- Plantilla del informe de señales
 - Ponente: Montserrat García García. Miembros: Araceli Nuñez Ventura, Marcelino García Sanchez-Colomer, Carmen Esteban Calvo, Carmen Verge González y Nieves Merino Kolly.
 - Objetivo: Elaborar una plantilla con los puntos a incluir en el informe de la descripción de una posible señal, para su presentación en el Comité Técnico del SEFVH.
 - Fecha inicio: 25 de noviembre de 2022
 - Resultados/Avances: A fecha 31/12/2022 se ha elaborado un primer borrador pendiente de su aprobación por el Comité Técnico del SEFVH.

INFORME DE RESULTADOS

1- Señales presentadas por la Unidad de Farmacovigilancia en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS:

➤ Evolocumab y aumento de peso

En mayo de 2020 en la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se recibió una notificación de sospecha de aumento de peso por evolocumab. Se trataba de una mujer de 75 años con antecedentes: hipotiroidismo primario, hipertensión, arteroesclerosis y un infarto de miocardio en mayo del 2018, por lo que la paciente había sido educada en autocuidados y manejo de la enfermedad con potenciación de los hábitos de vida cardiosaludables, dieta y ejercicio. El 15/05/2018 inicia tratamiento con Repatha® 140mg/15días por hipercolesterolemia poligénica familiar con intolerancia a estatinas y ezetimiba. Además, recibía omeprazol 20mg/24h, ácido acetilsalicílico 100 mg/día, tigagrelor 90 mg/12 horas, bisoprolol 2,5 mg/24h, manidipino 20 mg/día, enalapril 5 mg/día, lorazepam 1,5mg/día y levotiroxina 88 mcg/día (excepto los domingos que tomaba la mitad).

El médico notificador señalaba que, desde mayo del 2018 (53 kg) hasta mayo del 2020, la paciente había ganado 11kg. Cabe destacar que, al inicio del tratamiento, en los evolutivos de la paciente consta que cuidaba la alimentación y que llevaba una vida activa con 7.000-8.000 pasos diarios. Estuvo en seguimiento con un dietista, y en 2021 refiere que cuida su alimentación. A 14 de julio del 2022, la paciente continuaba con el evolocumab y su peso era de 67,5 kg.

El aumento de peso con evolocumab no se describe en la ficha técnica de Repatha®, tampoco en Micromedex y UptoDate. En una búsqueda en PubMed, no encontró ninguna referencia.

En EudraVigilance (base de datos de farmacovigilancia de la EMA), a fecha de fecha de 15/06/2022 había 8.520 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas con evolocumab y de éstos, 87 eran de peso aumentado y 3 casos de ganancia anormal de peso. De los 90 casos, en 80 el evolocumab es el único fármaco sospechoso notificado. En 28 casos se aporta información sobre el peso aumentado, siendo la media de $7,42 \pm 4,99$ Kg.

El análisis de desproporcionalidad [*Reporting odds ratio* (ROR)] en EudraVigilance mostró una señal entre la exposición a evolocumab y peso aumentado: ROR 1,31 (1,06-1,62).

El 23 de septiembre/2022 se presentó el asunto en la reunión mensual del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de la AEMPS. La decisión fue validar la posible señal de evolocumab y aumento de peso. En noviembre de 2022, el país ponente (Finlandia) concluyó que es necesario seguir estudiando esta señal, por lo que será presentada y evaluada por el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la EMA.

2- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN

Durante el año 2022 se han recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV, un total de **1.859** casos sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales **512 casos son acontecimientos adversos a vacunas Covid-19** y 1.347 casos son reacciones adversas a otros medicamentos. De los 1.859 casos, 109 son casos recogidos a través de estudios específicos de seguridad.

Por su parte, la industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 636 casos originados en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Desde EudraVigilance los casos de la Industria farmacéutica fueron reenviados a la base de datos FEDRA del SEFV-H, así como 2 casos del Servicio MLM de EudraVigilance.

En total, durante el año 2022 han entrado en la base de datos FEDRA **2.489 casos** de sospecha de reacciones adversas a medicamentos, producidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (Tabla 1).

Tabla 1. Procedencia y tipo de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2022.

Procedencia y Tipo	Recibidas	Total nuevas
Casos espontáneos profesionales sanitarios/ciudadanos	1.750	1.750
Casos a vacunas Covid-19	512	
Estudios profesionales sanitarios		109*
MLM Servicio		2
Industria Farmacéutica		636
Total cargadas en FEDRA	-	2.497*

*8 casos notificados a la vez por profesionales sanitarios e industria

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS Y CIUDADANOS

Durante el año 2022, se han recibido **1.859 casos** de sospechas de reacciones adversas a medicamentos **notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos**. La tasa de notificación ha sido de 84,19 x100.000 habitantes. La Comunidad Autónoma Vasca ha sido la 7ª comunidad en tasa de notificación por 100.000 habitantes en relación con el resto de CCAA.

De los 1.859 casos, 1.132 (60,9%) casos procedían de Bizkaia, 411 (22,1 %) casos de Gipuzkoa, 316 (17,0 %) de Araba.

A continuación, se describen los casos por Organizaciones Asistenciales de Osakidetza (OSI) y por procedencia (tabla 2 y 3).

Nº DE CASOS RECIBIDOS POR ORGANIZACIONES ASISTENCIALES DE OSAKIDETZA (OSI)

Tabla 2. Nº de casos recibidos por OSI

	Totales	Graves	Desconocidos
OSI ARABA	283	48	33
OSI ARABAKO ERRIOXA	6	-	2
OSI URIBE	135	34	17
OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI CRUCES	159	44	14
OSI BARAKALDO SESTAO	41	10	8
OSI BARRUALDE-GALDAKAO	308	88	39
OSI BILBAO BASURTO	302	39	23
OSI DONOSTIALDEA	147	33	19
OSI GOIERRI ALTO UROLA	76	17	5
OSI ALTO DEBA	70	25	12
OSI TOLOSALDEA	28	-	5
OSI BAJO DEBA	20	4	6
OSI BIDASOA	20	4	2
HOSPITAL SANTA MARINA	-	-	-
HOSPITAL GORLIZ	-	-	-
RED DE SALUD MENTAL			
ARABA	3	3	-
BIZKAIA	11	2	3
GIPUZKOA	4	-	-

Tabla 3. Distribución de casos por procedencia

	Nº	Nº	%
CENTROS DE SALUD		1064	57,1
HOSPITALES		552	29,6
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo	200		
Hospital Universitario Basurto	50		
Hospital Alto Deba	33		
Hospital Universitario Donostia	61		
Hospital Universitario Cruces	58		
Hospital Universitario Araba	72		
Hospital Urduliz	37		
Hospital Zumarraga	17		
Hospital San Eloy	10		
Hospital Gernika-Lumo	3		
Hospital Psiquiátrico de Araba	2		
Hospital Mendaro	3		
Hospital Bidasoa	4		
Otros hospitales	2		
OFICINAS DE FARMACIA		8	0,4
OSATEK		15	0,8
CENTROS DE SALUD MENTAL		16	0,9
CIUDADANOS		128	6,9
CENTROS SOCIO SANITARIOS		24	1,3
EMERGENCIAS		52	2,8
Otras procedencias		3	0,2
TOTAL		1862*	

*3 casos notificados a la vez por ciudadanos y profesionales sanitarios

ORIGEN DE LOS CASOS POR TIPO DE NOTIFICADOR

Durante 2022 la mayoría de los casos fueron notificados por médicos de Asistencia Primaria (n=1005; 53,9%), seguido de médicos de Asistencia Hospitalaria (n = 435; 23,3%) y profesionales de enfermería (n=179; 9,6%). Se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Origen de los casos recibidos según el tipo de notificador desde 2019

Profesión	Número de notificaciones, n (%)			
	2019	2020	2021	2022
Médicos de Asistencia Primaria	545 (57,9)	394 (45,2)	3.112 (32,1)	1.005 (53,9)
Médicos de Asistencia Hospitalaria	188 (20,0)*	143 (16,4)*	2.112 (21,8)*	435 (23,3)*
Farmacéuticos de oficina de farmacia	25 (2,7)	42 (4,8)	75 (0,8)	8 (0,4)
Farmacéuticos hospitalarios	135 (14,3)**	233 (26,7)**	145 (1,5)	102 (5,5)
Enfermería	23 (2,4)	23 (2,6)	3.568 (36,8)	179 (9,6)
Ciudadanos	26 (2,8)	31 (3,6)	411 (4,2)	128 (6,9)
Fisioterapeuta	-	-	55 (0,6)	-
Profesional sanitario no especificado	-	-	220 (2,3)	-
Otros	-	6 (0,7)	1 (0,0)	9 (0,5)
Total	942 (100%)*	872 (100%)*	9.699 (100%)*	1866 (100%)*

*se incluyen las procedentes de Osatek (34 en 2019, 27 en 2020, 36 en 2021 y 15 en 2022)

***1 TA (en 2019), 1 TA (en 2020), 116 TA (en 2021) y 7 TA (en 2022) notificadas a la vez por varios profesionales

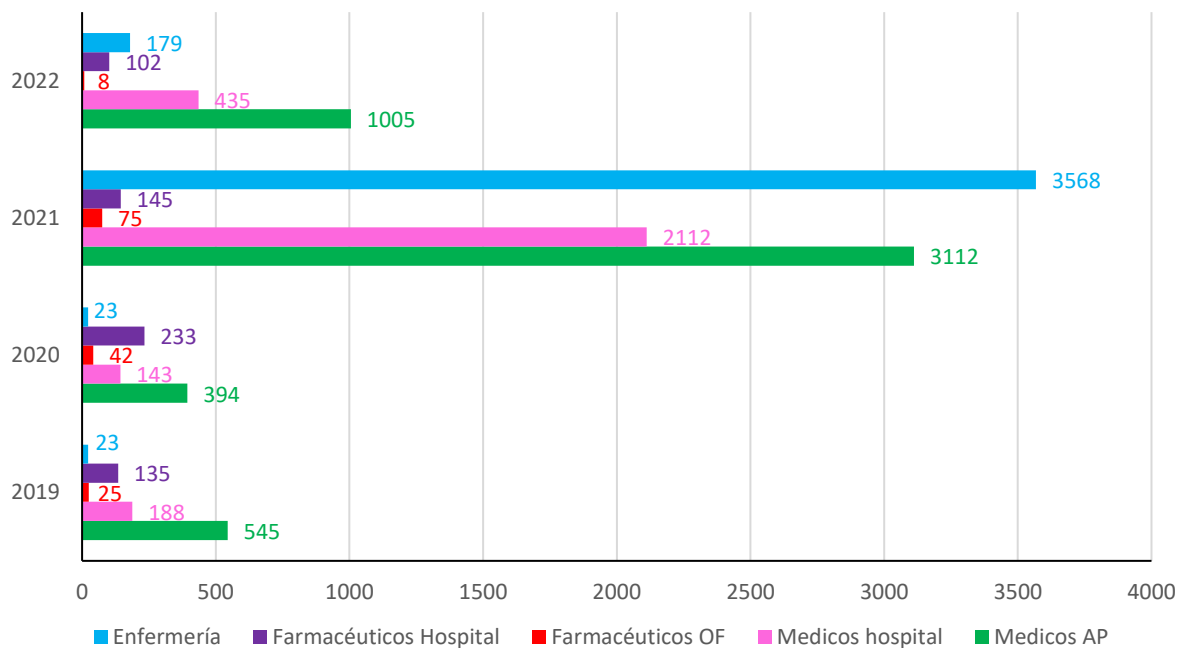


Figura 4: Nº de casos recibidos por tipo de profesional sanitario

NOTIFICADORES NUEVOS

En la tabla 5 se describe 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.

Tabla 5. Nº total de notificadores y nº de los nuevos

	2018		2019		2020		2021		2022	
	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos	Total	nuevos
Médicos	336	110	304	84	252	93	877	460	577	199
Farmacéuticos	59	11	54	17	64	27	93	28	51	15
Enfermería	13	4	17	11	9	8	322	292	77	37
Total	406	125	375	112	325	128	1.292	780	705	251

En la tabla 6 se presenta el número de casos por cada notificador, pudiéndose observar que, en general, la mayoría de los notificadores envían 1-2 casos por año, siendo muy escaso el de los hipernotificadores.

Tabla 6. Nº de casos por cada notificador

Notificaciones	2018	2019	2020	2021	2022
1-2	331	314	283	1.016	672
3-5	64	55	51	201	98
>6	35	32	26	321	56

CORRESPONDENCIA.

Los remitentes de notificaciones recibieron contestación de acuse de recibo, la cual, atendió al modo de notificación. En el caso de las Consultas no-presenciales la contestación se hizo (y quedó grabada) en la hª clínica de Osabide Global del paciente en forma de Evolutivo. En los casos recibidos a través de Alertas en Osabide Global el acuse de recibo se envió por e-mail.

Por otra parte, en todos los casos (salvo imposibilidad manifiesta), los técnicos de la Unidad verificaron la información recibida, confirmaron la recogida de las medicaciones en la oficina de

farmacia, incorporando información de los antecedentes del paciente y realizaron, cuando el caso era grave, una síntesis-narración del caso, que se cargó en FEDRA. Esta actividad, singular en el SEFV-H, y cuya carga de trabajo es difícilmente valorable en los indicadores existentes, aporta un valor añadido a la calidad de las notificaciones que la CAV incorpora a Eudravigilance, ya que no se limita a codificar e introducir en la base de datos FEDRA exclusivamente la información recibida inicialmente.

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-reacción adversa. 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 los 1.859 casos evaluados, en 1.657 (82,3%) la reacción era conocida, en 343 ocasiones (17,0%) no estaba descrita en la ficha técnica y en 13 (0,6 %) era poco conocida, es decir, existían comunicaciones aisladas de la misma en la literatura, en forma generalmente de casos.

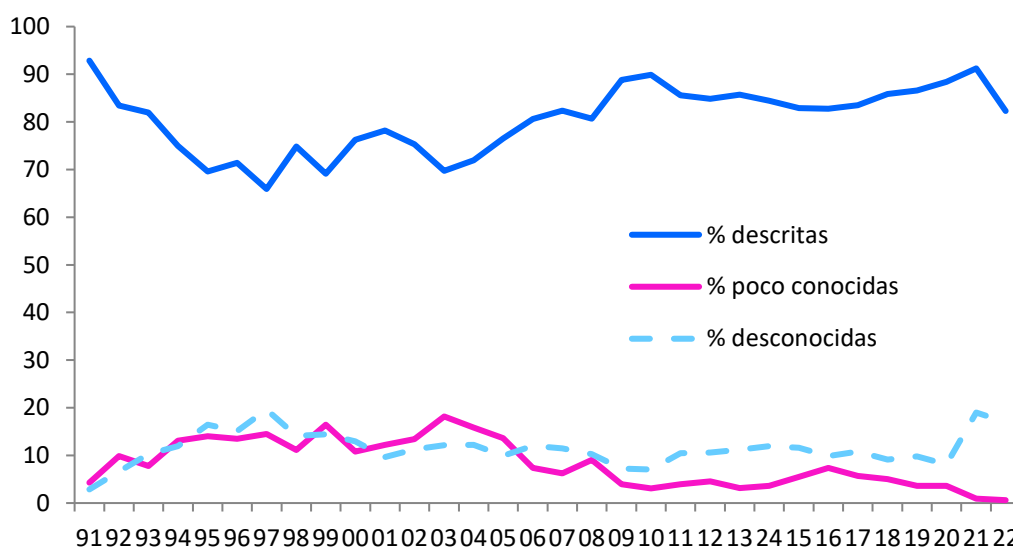


Figura 5. Conocimiento previo de la asociación medicamento-reacción adversa en los casos notificados por profesionales sanitarios y ciudadanos. (Un caso puede tener más de una pareja medicamento-RAM).

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD Y SEXO

De los 1859 casos, 1.214 (65,3%) eran mujeres. El grupo de edad más representativo fue el de adultos (n=1.113; 29,9%). En la Figura 6 se describen los casos distribuidos por grupo de edad y sexo.

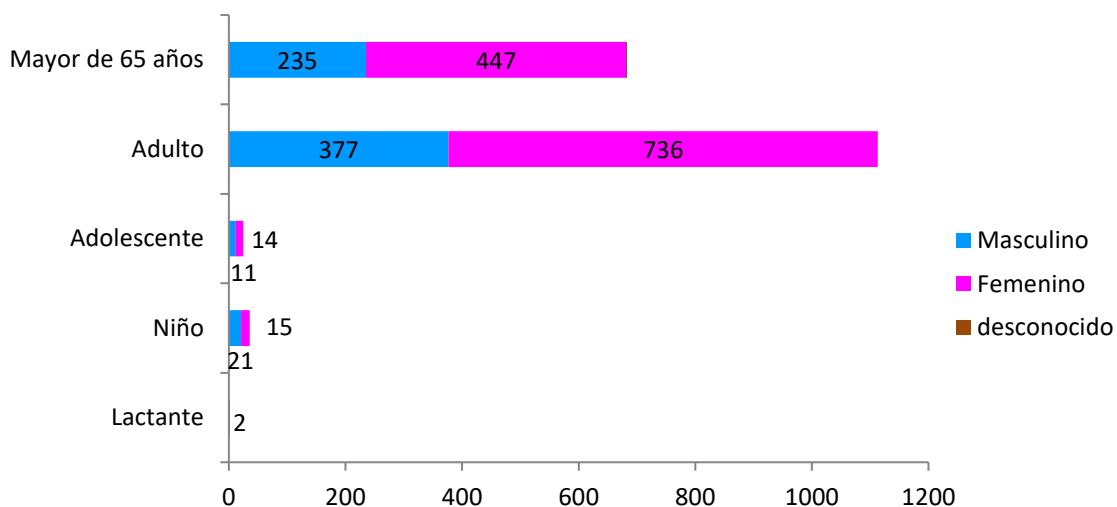


Figura 6. Distribución de los casos del año 2022 por grupo de edad y sexo

DISTRIBUCION POR GRAVEDAD Y CRITERIO DE GRAVEDAD

De acuerdo con la clasificación de gravedad de la Unión Europea las reacciones adversas se clasifican en graves* y no-graves. De los 1859 casos, 589 (31,7%) fueron graves. La tasa de notificación de casos graves ha sido de 26,67 x100.000 habitantes, cifra superior a la media estatal que es de 18,2 x100.000 habitantes.

*Es una reacción adversa grave, cualquier reacción que:

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

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

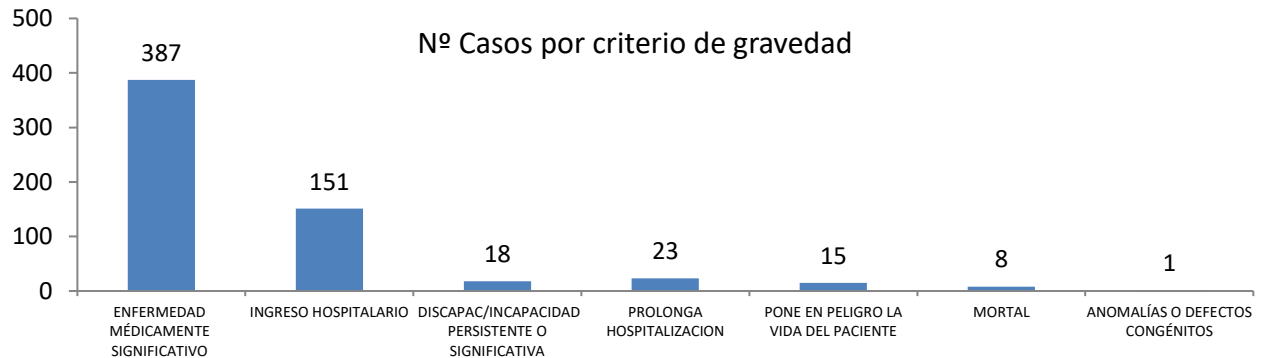


Figura 7. Distribución de los casos del año 2022 por criterio de gravedad

DISTRIBUCION POR DESENLACE GLOBAL

La mayoría de los casos se recuperaron (n=1.392; 74,9%). La descripción pormenorizada del desenlace en los 1.859 casos fue la siguiente:

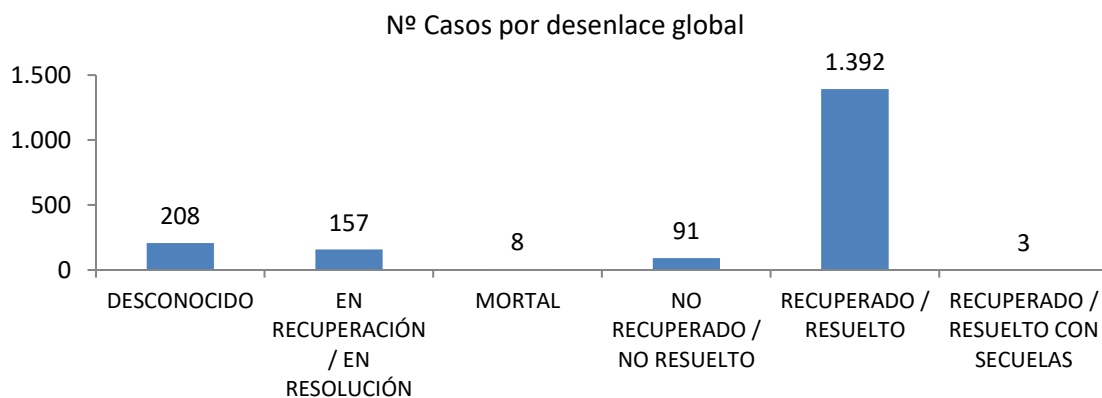


Figura 8. Distribución de los casos del año 2022 por desenlace global

En relación a los 8 casos mortales, estaban bien documentados, lo que permitió su evaluación, mediante el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia (Aguirre&García, 2016), aunque esta evaluación no prueba o refuta la causalidad o cuantifica la contribución de un

medicamento al desarrollo de la reacción adversa. Los casos fueron: 1 caso metformina – fracaso renal agudo, acidosis metabólica; 1 caso nilotinib – derrame pleural; 1 caso dapagliflozina - gangrena de Fournier, shock séptico y 5 casos con vacunas (4 casos con vacunas contra la Covid-19 y 1 caso con una vacuna antigripal). Sin embargo, en los 5 casos que ocurrieron con vacunas, la mayoría correspondieron a pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas preexistentes que podrían ser una explicación causal independiente a la vacunación para este desenlace fatal.

DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS 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 9):

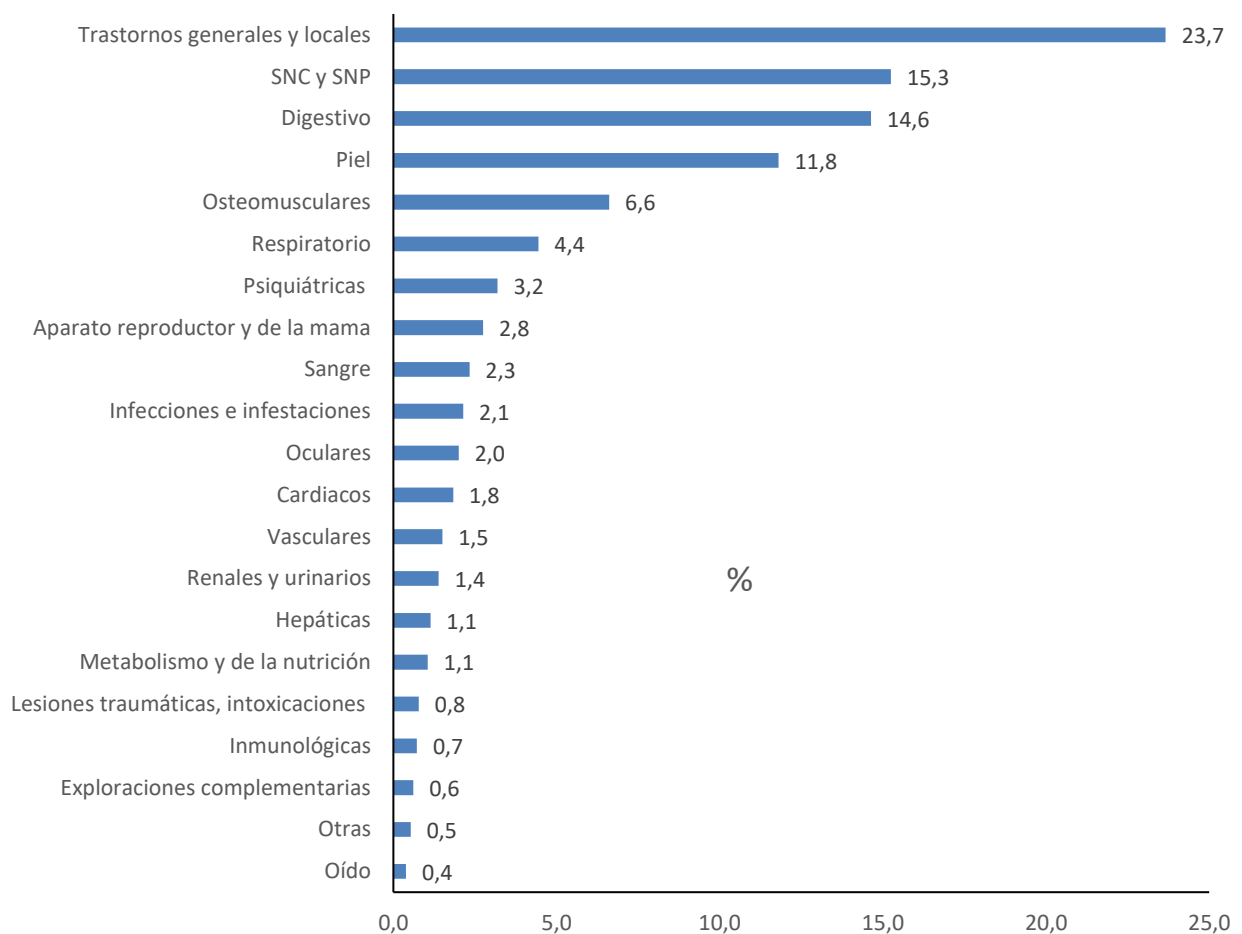


Figura 9. Distribución de las reacciones adversas del año 2022 por sistemas orgánicos, destacándose que cuatro acumulan el mayor número: trastornos generales, SNC y SNP, digestivo y piel.

Los 1.859 casos describían 3.600 reacciones adversas. Nótese que una notificación puede contener la descripción de varias reacciones adversas y diversos medicamentos.

REACCIONES MÁS NOTIFICADAS

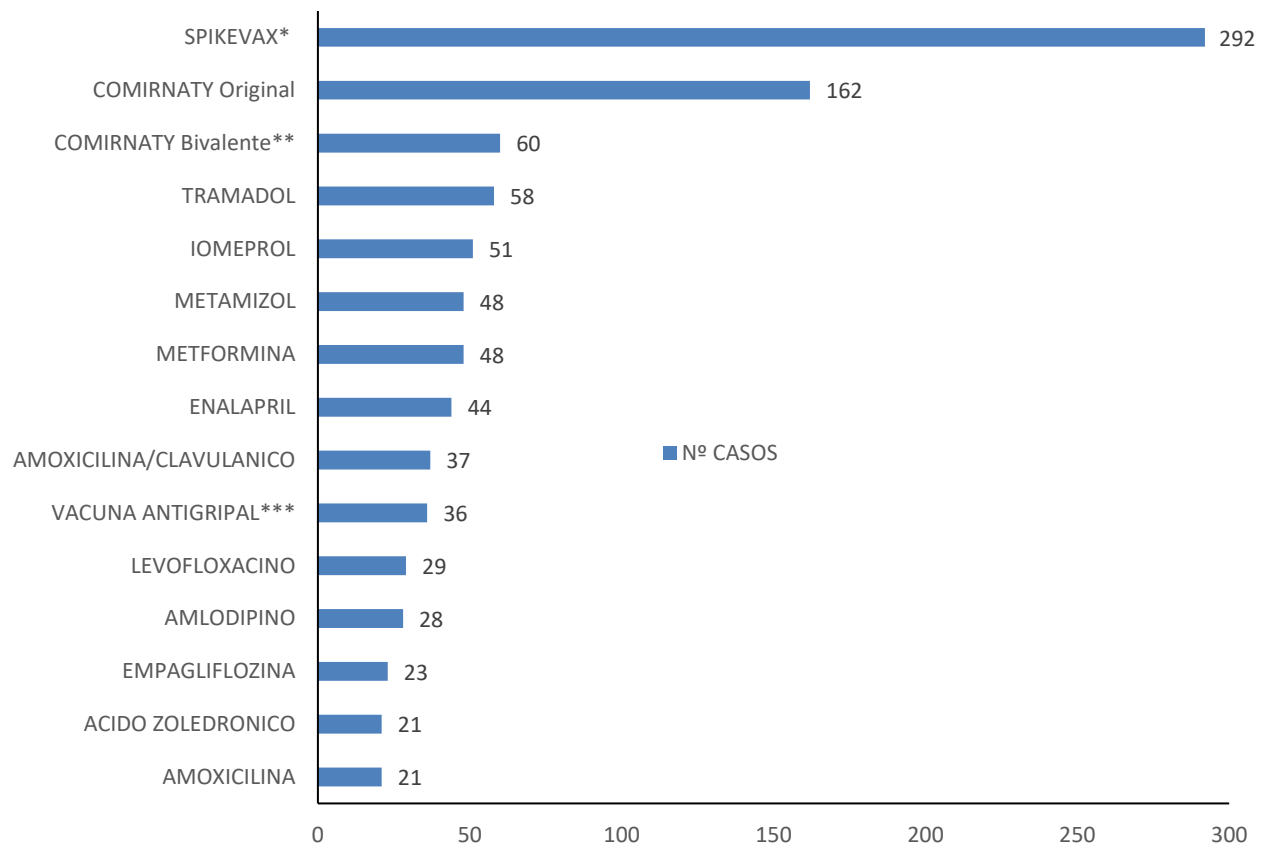
Tabla 7. Reacciones más numerosas en cada aparato o sistema

Aparato	Distribución de las RA por Términos de Alto nivel (HLT, MedDRA)	Frecuencia
Trastornos generales	Trastornos febriles	223
	Trastornos asténicos	210
	Reacciones en la zona de vacunación	190
	Edema NCOC	62
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	46
	Dolor y molestias NCOC	43
	Síntomas y signos generales NCOC	23
SNC Y SNP	Signos y síntomas neurológicos NCOC	159
	Cefaleas NCOC	148
	Parestesias y disestesias	58
	Alteraciones del nivel de consciencia NCOC	58
	Temblor (excl congénito)	25
	Anomalías sensitivas NCOC	20
Digestivo	Síntomas de náuseas y vómitos	197
	Diarrea (excl infecciosa)	120
	Dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)	62
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	32
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	16
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	15
Piel	Prurito NCOC	96
	Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC	85
	Urticarias	74
	Eritemas	63
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	21
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	15
Musculo-esquelético	Dolores musculares	100
	Trastornos óseos NCOC	29
	Dolor y molestias musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	29
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	29
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	16
	Trastornos tendinosos	15

Respiratorio	Tos y síntomas asociados	55
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	43
	Anormalidades de la respiración	25
	Broncoespasmo y obstrucción	8
	Trastornos nasales NCOC	6
Psiquiátricas	Síntomas de ansiedad	26
	Confusión y desorientación	19
	Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	18
	Alucinaciones (excl relacionadas con el sueño)	9
Sangre	Trastornos del sistema linfático NCOC	34
	Neutropenias	28
	Trombocitopenias	8
	Anemias NCOC	4
	Depresión medular y anemias hipoplásicas	3
Aparato reproductor y mama	Menstruación con flujo aumentado	31
	Menstruación y sangrado uterino NCOC	19
	Menstruación con flujo disminuido	9
	Signos y síntomas mamarios	7
	Disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación	7
	Signos y síntomas vulvovaginales	7
Infecciones e infestaciones	Infecciones por el virus del herpes	14
	Infecciones por candida	11
	Infecciones del tracto urinario	6
	Infecciones dentales y de partes blandas de la boca	6
Oculares	Infecciones, irritaciones e inflamaciones del párpado, pestañas	14
	Trastornos visuales NCOC	14
	Trastornos oculares NCOC	11
	Deterioro visual y ceguera (excl ceguera para los colores)	7
Cardiacas	Trastornos de la frecuencia y ritmo (taquicardia, bradicardia)	26
	Síntomas y signos cardiacos NCOC (palpitaciones)	16
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	5
	Arritmias supraventriculares	10
Renales y urinarios	Insuficiencia y deterioro renales	19
	Síntomas vesicales y uretrales	16

MEDICAMENTOS MAS NOTIFICADOS

Se han notificado un total de 6.748 productos farmacéuticos, de los que se han considerado 2.001 como sospechosos de estar asociados con las reacciones adversas. De ellos, los principios activos más frecuentes en las notificaciones fueron los siguientes:



*Vacuna antiCovid19 Moderna; **Comirnaty Bivalente (original/ómicron BA.4-5); ***Efluelda (18 casos), Fluarix tetra (18 casos). (2 casos tuvieron reacción adversa con Comirnaty Original y Spikevax).

Figura 10. Medicamentos más notificados

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

GRUPO TERAPEUTICO	nº	%
Antiinfecciosos y vacunas (J)	787	39,33
Vacunas (J07)	582	
Antibacterianos de uso sistémico (J01)	189	
Sistema nervioso (N)	362	18,09
Analgésicos (N02)	166	
Psicofármacos (N05, N06)	138	
Antiepilépticos (N03)	32	
Antiparkinsonianos (N04)	5	
Aparato Cardiovascular (C)	216	10,79
Sistema renina-angiotensina (C09)	98	
Hipolipemiantes (C10)	40	
Aparato digestivo (A)	130	6,50
Sistema musculoesquelético (M)	122	6,10
Antiinflamatorios y antirreumáticos (M01)	70	
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	99	4,95
Inmunosupresores (L04)	51	
Antineoplásicos (L01)	42	
Medios de contraste (V08)	86	4,30
Hormonas (H)	50	2,50
Aparato respiratorio (R)	50	2,50
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	34	1,70
Aparato genitourinario (G)	24	1,20
Dermatológicos (D)	19	0,95
Órganos de los sentidos (S)	18	0,90
Antiprotozoos, antihelmínticos (P)	3	0,15
Otros	1	0,05
Total	2001	100

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL (▼)

En 561 casos (30,2%) había medicamentos sujetos a seguimiento adicional. De los cuales 512 corresponde a casos con vacunas contra la Covid-19. Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que contienen nuevos principios activos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos biológicos autorizados en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011, medicamentos que se han autorizado de forma condicional o bajo circunstancias excepcionales y aquéllos para los que se requieren estudios adicionales sobre su seguridad.

Los medicamentos más frecuentes, excluyendo las vacunas contra la Covid-19, fueron:

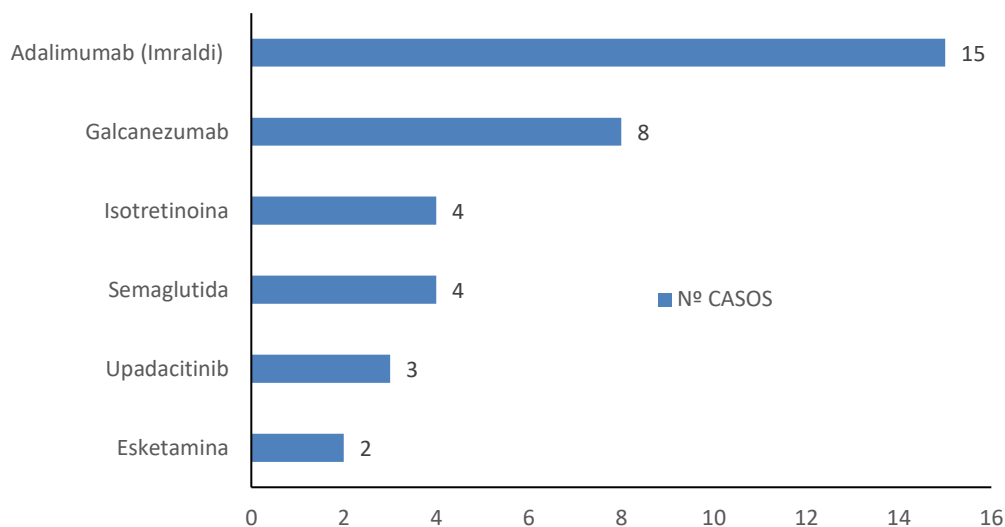


Figura 11. Nº de casos de medicamentos sujetos a seguimiento adicional

CASOS ALERTANTES

Se consideran casos alertantes aquellos que cumplen alguna de las siguientes características:

- Caso GRAVE y en el algoritmo de causalidad de al menos uno de los fármacos sospechosos (1) o sospechoso por interacción (3) haya un conocimiento previo “RAM desconocida” (3) y causa alternativa “Explicación alternativa igual o menos verosímil” (2), “No hay información para establecerla” (3) o “Hay información suficiente para descartarla” (4).

- Fármacos con triángulo negro que sean sospechosos (1) o sospechosos por interacción (3) y que en el algoritmo de causalidad el conocimiento previo sea “RAM conocida en referencias ocasionales” (2) o “RAM desconocida” (3).

De los 1.859 casos evaluados, 234 (12,9 %) casos fueron considerados casos alertantes.

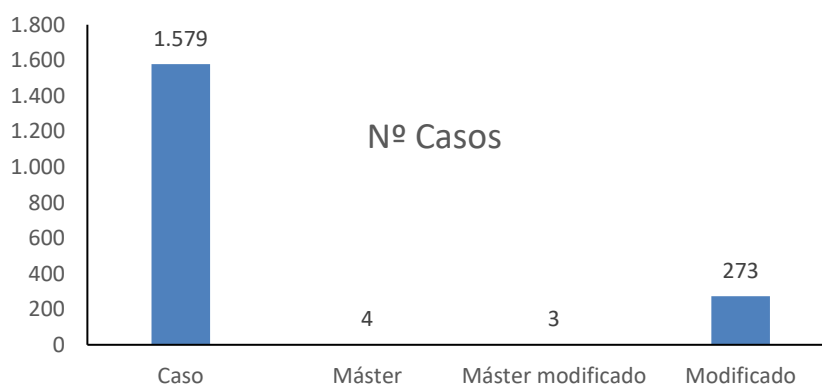
NUMERO DE SEGUIMIENTO DE CADA CASO

De los 1.859 casos evaluados, 1.765 (94,9%) no precisaron seguimiento, 83 casos necesitaron 1 seguimiento, 8 casos 2 seguimientos, 2 casos 3 seguimientos y 1 caso 5 seguimientos.

Para interpretar adecuadamente este dato conviene señalar que la política de la Unidad de Farmacovigilancia (salvo excepciones) es la de cargar cada caso cuando se dispone de toda la información, evitando las sucesivas incorporaciones de información (seguimiento), lo que explicaría el alto % de casos que no precisaron ningún seguimiento.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE CUALIFICACIÓN DE LOS CASOS

De los 1.825 casos recibidos en 2022, 1.579 son casos iniciales sin modificar, 273 son casos modificados, 4 son casos máster y 3 son casos máster modificado.



Caso: casos en los que no ha sido necesario modificar ningún campo una vez cargados en FEDRA; Master: cuando se unifican 2 casos duplicados en uno sólo, proceso manual. Master modificado: cuando se modifica un Master. Modificado: casos modificados

Figura 12. Distribución por tipo de cualificación del caso

3. INCIDENTES CON PRODUCTOS SANITARIOS

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco está designada por la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco como punto de contacto para la recepción de incidentes con productos sanitarios, producidos en la Comunidad Autónoma. En razón de dicha designación, la Unidad recibe incidentes, que debe transmitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), División de Productos Sanitarios.

En 2019 la División de Productos Sanitarios de la AEMPS cambió el Formulario (Word) de notificación que deben rellenar los notificadores (uno por cada afectado) por un Formulario en red. Desde entonces la labor de la Unidad de Farmacovigilancia consiste en:

- 1.- Cuando un notificador comunica, generalmente por teléfono o e-mail, que tiene conocimiento de un incidente, desde la Unidad se le explica el procedimiento y se le reconduce hacia la web de la AEMPS para que él haga la notificación.
- 2.- Una vez recibida en la AEMPS la notificación de un incidente, desde ella, se realiza un aviso por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia de los incidentes que corresponden a nuestra Comunidad Autónoma, para que se entre en la comunicación y se proceda a su validación.

Durante 2022 la Unidad de Farmacovigilancia recibió **11** incidentes con productos sanitarios. De ellos 3 se refirieron a lentes intraoculares y el resto a varios productos como: ácido hialurónico, apósitos quirúrgicos, etc. De todas las notificaciones, 1 fue rechazada por la AEMPS.

Todos los incidentes se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Incidentes con productos sanitarios notificados a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco en 2022

FECHA	NOTIFICADOR	TIPO PRODUCTO	NOMBRE COMERCIAL	OBSERVACIONES
18/02/2022	OSI BARAKALDO SESTAO	PRUEBAS RÁPIDAS ESTREPTOCOCO A	STREP A RAPID TEST DIPSTICK (THROAT SWAB)	
24/02/2022	GUIPUZKOA	DEFIBRILADOR	REANIBEX 300 Y REANIBEX 500	
27/03/2022	CLINICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	MPLUS	
09/05/2022	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR ENRIQUE FDEZ	ACIDO HIALURONICO ESTABILIZADO Y RETICULADO	RETYLANE EYELIGHTH	
09/05/2022	BIZKAIA	TEST	KIT DE DETECTION DE L'ANTIGENE DU COVID 19- ÉCOUVILLON NASAL (POUR UN USAGE D'AUTO-TEST)	RECHAZADA
13/05/2022	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR ENRIQUE FDEZ	ACIDO HIALURONICO	TEOXANE ULTRA DEEP	
07/07/2022	OSI BARAKALDO- SESTAO	APOSITOS QUIRURGICOS	MEPORE PRO DE MÖLNLYCKE	
14/07/2022	CLINICA BAVIERA	LENTE INTRAOCULAR	MPLUS	
12/12/2022	CENTRO MEDICO INTEGRAL DR ENRIQUE FDEZ	ACIDO HIALURONICO ESTABILIZADO	RETYLANE EYE LIGTH	
13/12/2022	OSI BARAKALDO SESTAO	JERINGA 50 ML LUER LOCK	CARESS	
15/12/2022	OSI BILBAO BASURTO	LENTE INTRAOCULAR	EYECCE ONE CRYSTAL PRELOADED	

4. 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, frecuentemente a través del teléfono o mediante e-mail. Durante el año se han realizado 43 consultas a la Unidad de Farmacovigilancia. En la tabla siguiente se recoge el nº de consultas a lo largo de los últimos 10 años:

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Consultas	89	62	61	66	71	56	63	55	99	43

En cuanto al tipo de profesional que realizó la consulta fueron:

Farmacéuticos	18	41,9
Médicos	20	46,5
Otros profesionales sanitarios	5	11,6

Los motivos principales de consulta fueron los siguientes:

Reacciones adversas	28	65,1
Farmacoterapia	10	23,3
Otros	5	11,6

La procedencia de las consultas telefónicas fue la siguiente:

Bizkaia	34	79,1
Araba	1	4,7
Gipuzkoa	7	16,2

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

5.- Producción científica

Artículos en revistas. Anexo III

García M, Albizua-Madariaga I, Lertxundi U, Aguirre C. Subacute thyroiditis and COVID-19 vaccines: a case/non-case study. *Endocrine*. 2022 Sep;77(3):480-485. doi: 10.1007/s12020-022-03101-z.

Aguirre C, Palacios-Zabalza I, Ceruelo I, Txintxurreta-Albizua A, García M. Hypersensitivity reactions associated with iron isomaltoside and ferric carboxymaltose. *Eur J Intern Med*. 2022:S0953-6205(22)00421-6. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.030.



OSASUN SAILA

Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD

Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

ANEXOS



ANEXO I

Descripción de los casos procedentes de la industria farmacéutica

DESCRIPCION DE LOS CASOS DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Durante el año 2022, la Industria farmacéutica cargó en EudraVigilance 636 casos procedentes del País Vasco y 2 casos de MLM. De los 638, 369 son casos espontáneos y 269 son casos procedentes de estudios (Figura 13).

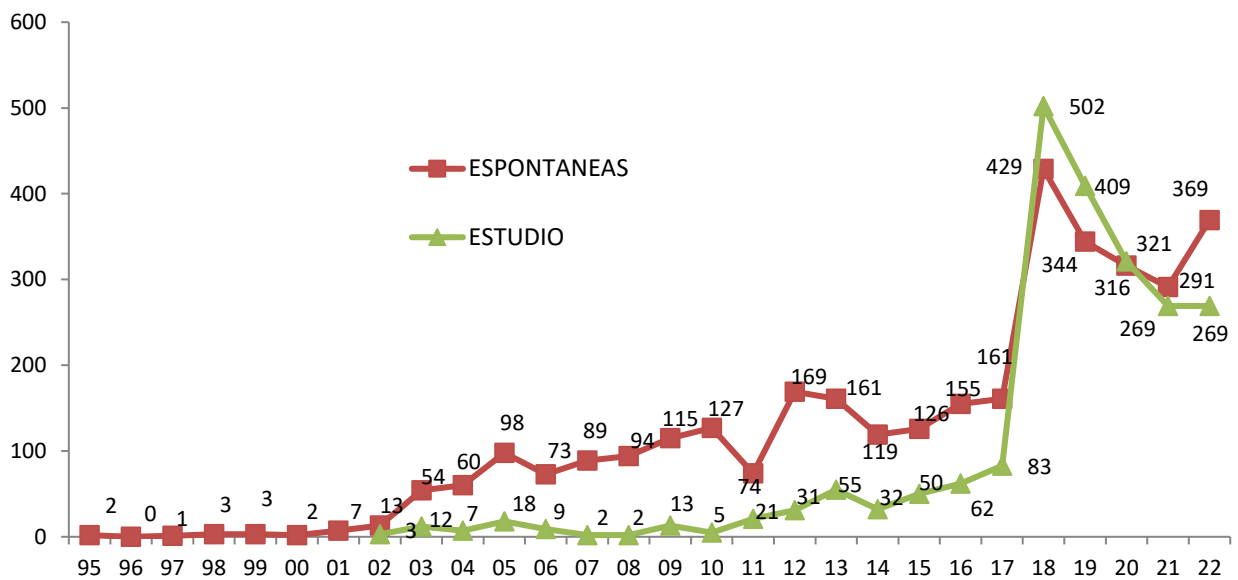


Figura 13. Evolución del número de casos (espontáneos y de estudios) recibidos de la industria farmacéutica en la base de datos FEDRA por año

Número de seguimientos

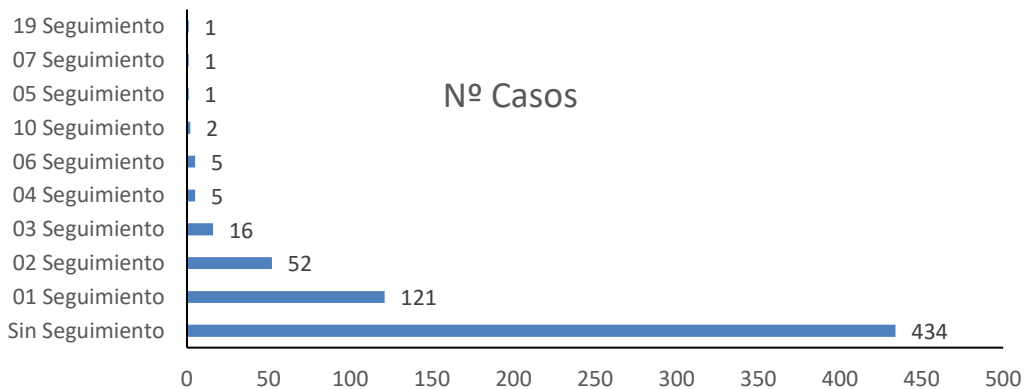


Figura 14. Número de casos de la industria farmacéutica por número de seguimientos

➤ **Tipo de notificador**

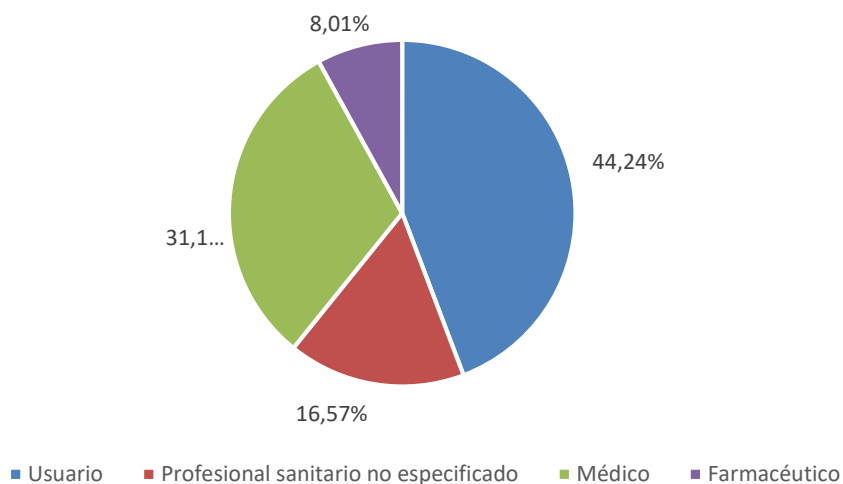


Figura 15. Porcentaje de casos por Tipo de notificador

➤ **Distribución por tipo de cualificación de los casos**

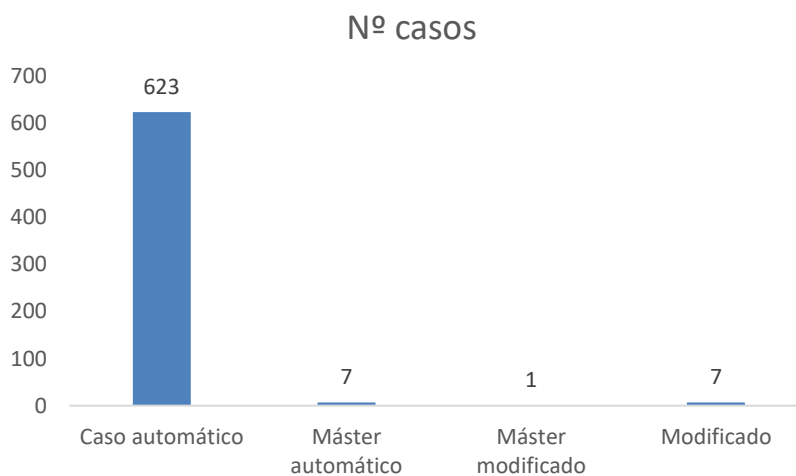


Figura 16. Distribución de los casos por tipo de cualificación

➤ **Distribución por grupo de edad y sexo**

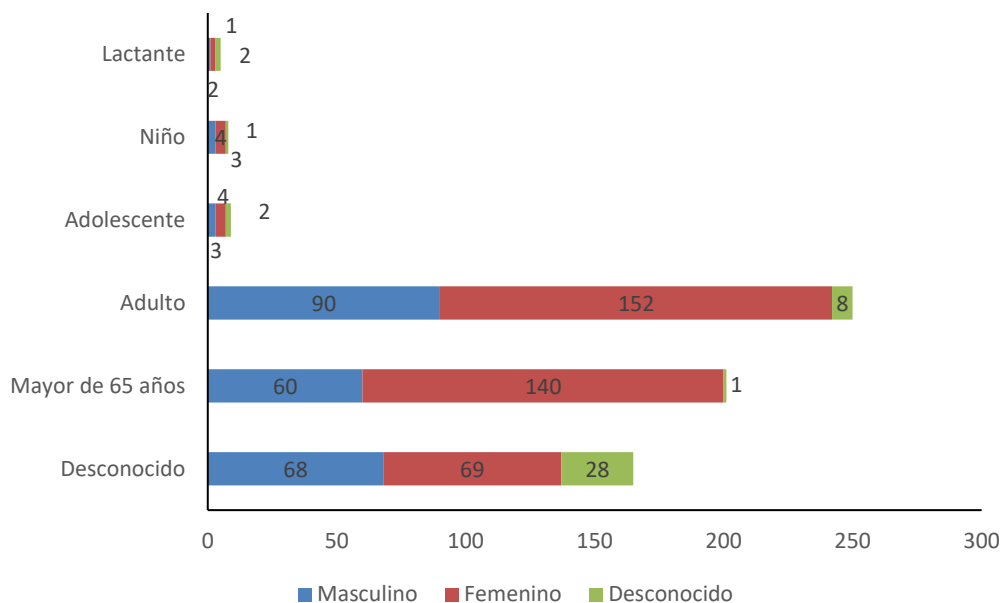


Figura 17. Distribución de los casos por grupo de edad y sexo

➤ **Casos por gravedad y criterio de gravedad**

De los 638 casos, 176 (27,6%) fueron graves y 462 (72,4%) no graves.

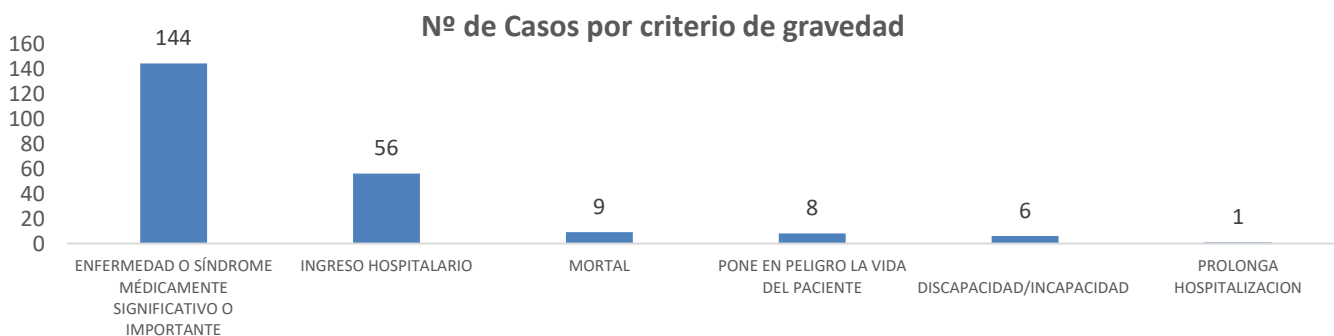


Figura 18. Número de casos por criterio de gravedad

➤ **Casos por desenlace global**

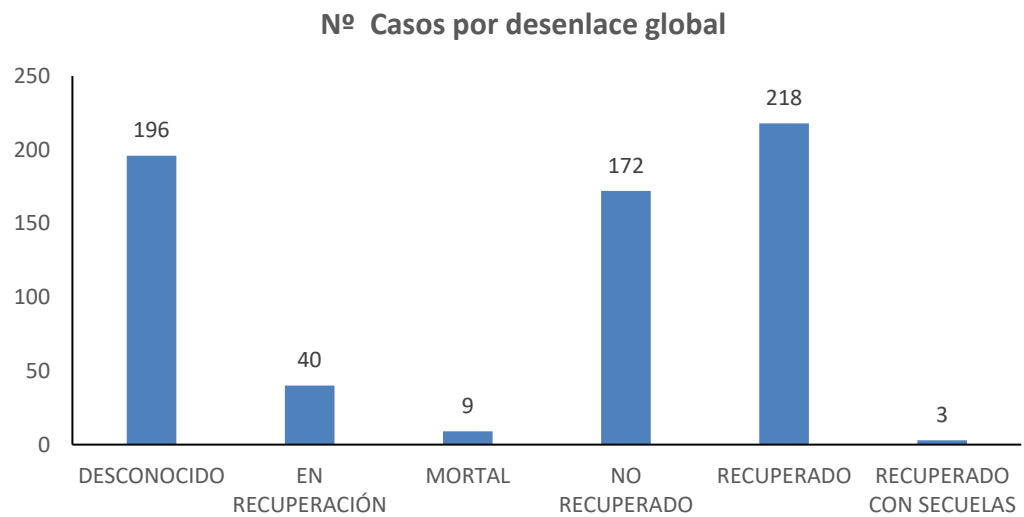


Figura 19. Distribución de los casos por desenlace global

➤ **Distribución por tipo de Cualificación de los casos**

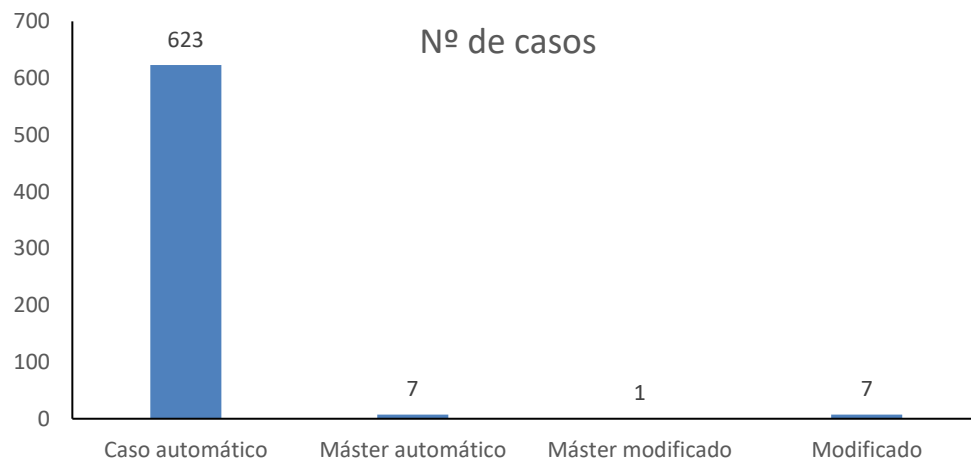


Figura 20. Distribución por cualificación del caso

➤ **Distribución por clasificación Órgano o Sistema de las RAM**



Figura 21. Distribución de las RAM de los casos de la industria Farmacéutica por órgano

ANEXO II
Boletines de Farmacovigilancia

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 54

BOLETÍN

Número cincuenta y cuatro. Abril 2022. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACIÓN DE RAM EN EL TIEMPO POST-VACUNACIÓN COVID-19

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- SEGURIDAD DE LAS DOSIS DE RECUERDO DE LAS VACUNAS COVID-19
- GANGRENA DE FOURNIER E INHIBIDORES DE LA SGLT2

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

NOTIFICACIÓN DE RAM EN EL TIEMPO POST-VACUNACIÓN COVID-19

Durante la campaña de vacunación masiva COVID-19, la notificación de casos de sospecha de reacciones adversas a las vacunas a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco fue extraordinaria. La Unidad de Farmacovigilancia recibió, durante 2021, 9.583 casos de profesionales sanitarios y ciudadanos, de los cuales 8.782 casos fueron acontecimientos adversos a vacunas Covid-19. Además de agradecer esta colaboración, se debe señalar el éxito de programar preventivamente y adoptar medios diversos para facilitar la notificación, alguno de ellos nunca implementados hasta entonces, como la notificación a través de **Consultas no-presenciales** en Osabide Integra, que permitió por primera vez la recogida de casos desde las residencias socio-sanitarias (272 casos). Así mismo, a través del teléfono de **Consejo Sanitario** se recibieron 1.161 casos, en su mayoría por vacunas, y a través de la web notificaRAM 377 casos. Además, **la mayoría de los casos notificados por las/los profesionales sanitarios/as** (6.862 casos) lo fueron a través de las **Alertas RAM en Osabide Global** (Memoria 2021 de la Unidad de Farmacovigilancia <https://www.euskadi.eus/informacion/memorias-farmacovigilancia/web01-a2farmvi/es/>)

Desde la OSI BARRUALDE-GALDAKAO se pueden hacer **CONSULTAS NO PRESENCIALES** a la UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA desde Osabide Global

Pasado este periodo fuera de lo ordinario, que se ha correspondido con una extrema sensibilización respecto de la seguridad de las nuevas vacunas, se vuelve a la normalidad pre-vacunación, que se corresponde con una menor sensibilización respecto a la seguridad de los medicamentos.

No obstante, recordar a todos los profesionales de la salud que todas las vías de comunicación antes señaladas siguen funcionando, y por tanto, son utilizables. Contamos con vosotros para continuar notificando cualquier reacción adversa que detectéis en vuestra práctica clínica.

Que el ojo de la vigilancia nunca se cierre

Thomas Jefferson

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

SEGURIDAD DE LAS DOSIS DE RECUERDO DE LAS VACUNAS COVID-19

En la Comunidad Autónoma Vasca (CAV), hasta el 28 de febrero/2022, se han administrado 1.162.427 dosis de recuerdo de las vacunas COVID-19 (Pfizer/BioNTech 461.445 dosis y Moderna 700.982 dosis). En la Estrategia de Vacunación frente a la Covid-19 se autorizó una dosis de recuerdo ya fuera con la misma vacuna administrada en la primovacuna (pauta homóloga) o con una vacuna distinta (pauta heteróloga). Las dosis de recuerdo se han llevado a cabo con vacunas Covid-19 de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna).

En la Unidad de Farmacovigilancia, a fecha de 01/03/2022, se habían recibido 627 casos de sospechas de acontecimientos adversos con las dosis de recuerdo de vacuna Covid-19 de ARNm (511 casos con Moderna y 116 con Pfizer). La tasa de notificación de acontecimientos adversos para Moderna ha sido 0,7 casos por 1.000 dosis

administradas y 0,3 para Pfizer/BioNTech. En ambos casos es menor que la tasa de notificación en la primovacuna que fue 5,1 y 1,9 casos por 1.000 dosis, respectivamente.

De los 627 casos, 471 (75,1%) eran mujeres y la mediana de edad fue 48 años. La mayoría de los casos eran no graves (573; 91,2%).

De los 511 casos recibidos con Moderna, 386 casos habían recibido primovacuna con la vacuna Pfizer/BioNTech, 50 casos habían recibido primovacuna con la vacuna de Moderna, 44 casos con la vacuna de AstraZeneca y 31 casos con la vacuna de Janssen (tabla 1).

De los 116 casos recibidos con la vacuna de Pfizer/BioNTech: 92 casos habían recibido primovacuna con la vacuna de Pfizer/BioNTech, 10 casos con Moderna, 12 con AstraZeneca, y 2 casos con Janssen (tabla 1).

Tabla 1. Acontecimientos adversos (AA) recibidos en la Unidad de Farmacovigilancia con la dosis de recuerdo de vacunas Covid19 de ARNm

Vacuna recuerdo	Nº dosis administradas	Primovacuna	Nº casos de AA recibidos	Tasa de notificación* de AA
Moderna				
		Pfizer/BioNTech	386	
		Moderna	50	
		AstraZeneca	44	
		Janssen	31	
Total	700.982		511	0,7
Pfizer/BioNTech				
		Pfizer/BioNTech	92	
		Moderna	10	
		AstraZeneca	12	
		Janssen	2	
Total	462.445		116	0,3

*Tasa de notificación de acontecimientos adversos (AA) por 1000 dosis administradas

Los acontecimientos adversos más notificados han sido:

- reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, induración, erupción, prurito): 114 acontecimientos adversos con Moderna y 35 con la vacuna de Pfizer/BioNTech.
- reacciones sistémicas (mialgias, escalofríos, diarrea, fatiga, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, urticaria): 751 acontecimientos adversos para la vacuna Moderna, 112 para la vacuna de Pfizer/BioNTech.

Comentario: El perfil de acontecimientos adversos con dosis de recuerdo de las vacunas Covid-19 recibidas, en los sistemas de farmacovigilancia, es similar a la notificada para las dos primeras dosis de las vacunas y la gran mayoría se relacionan con reacciones de reactogenicidad.

Una revisión de seguridad llevada a cabo por la FDA encontró que después de una dosis de recuerdo con pauta homologa de vacuna Covid-19 de ARNm, las reacciones locales y sistémicas eran menos frecuentes que con la segunda dosis (1).

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS RELEVANTES

MIOCARDITIS/PERICARDITIS: En la CAV se ha recibido un caso de pericarditis aguda en una mujer de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, psoriasis y artritis psoriásica. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Moderna. Al día siguiente de la administración de la dosis de recuerdo comienza con dolor centrotorácico, requiriendo ingreso hospitalario con el diagnóstico de pericarditis aguda con derrame pericárdico. Es tratada con colchicina e ibuprofeno mejorando el cuadro.

Comentario: Para la vacuna Covid-19 de Moderna, un estudio francés estimó que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo alrededor de 1,3 casos adicionales de miocarditis en hombres de 12 a 29 años por cada 10.000 en comparación con las personas no expuestas; para la vacuna de Pfizer fue de 0,26 casos adicionales de miocarditis. Un estudio nórdico estimó que en un período de 28 días después de la segunda dosis de Moderna hubo alrededor de 1,9 casos adicionales de miocarditis en hombres de 16 a 24 años por cada 10.000 en comparación con las personas no expuestas; para la vacuna de Pfizer/BioNTech fue de 0,57 casos adicionales de miocarditis (2).

Los casos de miocarditis y pericarditis después de la administración de la dosis de recuerdo, con las vacunas Covid-19 de Moderna y Pfizer/BioNTech, siguen siendo raros (3).

ACONTECIMIENTOS EMBÓLICOS Y TROMBÓTICOS: En la CAV se han recibido 3 casos: trombosis de senos venosos, trombosis porto-mesentérica y trombosis de la vena yugular y subclavia izquierda.

El primer caso es un hombre de 64 años, con hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y artropatía psoriásica de larga evolución. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con Moderna. A los 12 días de la administración de la dosis de recuerdo comienza con cefalea intensa y progresiva. El 03/12/2021 ingresa y se le diagnóstica de trombosis venosa, afectando a los senos transversos y sigmoides de forma bilateral. Se inicia tratamiento anticoagulante. A lo largo de los días la clínica mejora y el paciente es dado de alta el 16/12/2021. Se establece que dicha trombosis es de causa indeterminada.

El segundo caso es una mujer de 72 años, con antecedentes de trombosis venosa profunda de extremidad inferior izquierda y tromboembolismo pulmonar en 2002, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia. Recibió primovacuna y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 14 días de la administración de la dosis de recuerdo, la paciente ingresa por trombosis porto-mesentérica. Estudio de trombofilia sin alteraciones patológicas. La evolución es favorable y es dada de alta el 15/12/2021.

El tercer caso es una mujer de 65 años, con antecedentes de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, neoplasia de endometrio y disferlinopatía tipo distrofia de cinturas 2B. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 26 días de recibir la dosis de recuerdo, la paciente ingresa

por trombosis de vena yugular y subclavia izquierda. Tres días anteriores al ingreso había recibido tratamiento con sulpirida por episodio de vértigo. Tras inicio de anticoagulación la evolución es favorable y es dada de alta el 23/02/2022.

Comentario: En los dos primeros casos, la secuencia cronológica es compatible con la vacuna Covid-19, en el tercer caso dicha secuencia es demasiado prolongada. Además, determinados factores de riesgo como la edad (los 3 casos \geq 65 años), antecedentes de tromboembolismo (2º caso), la concurrencia de un proceso inflamatorio (disferlinopatía, 3º caso) pueden considerarse explicaciones alternativas a la vacuna Covid-19 para desencadenar el cuadro.

Hasta la fecha (07/marzo/2022), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), única autoridad competente en la UE para establecer una relación de causalidad, no ha señalado la existencia de una asociación entre la administración de las vacunas Covid-19 de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) y la aparición de acontecimientos embólicos y trombóticos.

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO: En la CAV se ha recibido un caso de MIS-A (síndrome inflamatorio multisistémico en adultos) en una mujer de 40 años, sin antecedentes personales de interés. No recibía tratamiento habitual. Recibió primovacuna con la vacuna de AstraZeneca y la dosis de recuerdo con la vacuna de Pfizer/BioNTech. A los 7 días de recibir la dosis de recuerdo comienza con vómitos, diarrea, cuadro de astenia, eritema y engrosamiento palmoplantar con descamación posterior. Afectación inflamatoria a nivel de varios sistemas y tendencia al alza de reactantes de fase aguda. Se inicia tratamiento con metilprednisolona y cobertura antibiótica, mejorando el estado general y descenso de reactantes de fase aguda. Es dada de alta. Entre las opciones desencadenantes del cuadro se encuentran: la vacunación Covid-19, shock tóxico estafilocócico/estreptocócico y por último un Kawasaki-like.

Comentario: El PRAC ha revisado todos los casos de MIS notificados a EudraVigilance y solo un pequeño número de casos cumplían con los criterios diagnósticos para MIS. Dado que otras infecciones que podrían desencadenar MIS (incluida la COVID-19) no pudieron excluirse por completo en todos los casos, el PRAC ha concluido que actualmente no hay pruebas suficientes de un posible vínculo de este Síndrome con las vacunas Covid-19 de ARNm.

En conclusión, la seguridad de la dosis de recuerdo con vacunas Covid-19 de ARNm, tanto con pautas homólogas como heterólogas, ha sido similar a la primovacuna y la mayoría de los acontecimientos adversos comunicados han sido no graves y se corresponden con reacciones de reactogenicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults - United States, September 22, 2021-February 6, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 18;71(7):249-254. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e1.
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>
- (3) Aviram G, Viskin D, Topilsky Y, et al. Myocarditis Associated With COVID-19 Booster Vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022 Feb;15(2):e013771. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013771.

En febrero de 2022 se recibió en la Unidad de farmacovigilancia del País Vasco un caso de sospecha de gangrena de Fournier (GF) relacionado con el uso de dapaglifozina.

Caso: El paciente (hombre de 65 años) acudió a urgencias de hospital el 23/01/2022 por empeoramiento de un absceso perianal, presentando una fascitis necrotizante perianal. Sus antecedentes incluían: cardiopatía isquémica crónica, FEVI 40-50%, portador de 2 stents, diabetes mellitus tipo 2, obeso y episodios de abuso de alcohol. Estaba en tratamiento con omeprazol, bisoprolol, atorvastatina/ácido acetilsalicílico/ramipril, alopurinol, ciprofloxacino, metamizol, y dapaglifozina (desde el 10/02/2020). Requirió desbridamiento de tejido necrótico amplio, quedando expuestos pene y testículos hasta posterior cirugía plástica. Evolucionó favorablemente y el 15/02/2022 fue dado de alta con diagnóstico de GF y suspensión de dapaglifozina, en cuya ficha técnica aparece la GF como reacción adversa muy rara, pero grave y potencialmente mortal.

Comentario: La gangrena de Fournier es una fascitis necrotizante que afecta a la zona perineal, genital y perianal. Pese a ser una entidad rara, puede producir la muerte en un 40% de los casos, por lo que su detección temprana es fundamental. Aunque puede darse en cualquier sexo y edad, lo más habitual es que afecte a hombres de 50-70 años (3,3/100.000) (1). La GF, se ha asociado a obesidad, edad avanzada, enfermedad cardíaca crónica, alcoholismo crónico, neoplasias malignas, inmunodeficiencias, aterosclerosis, enfermedad renal terminal y fallo hepático, pero el factor de riesgo más común es la diabetes mellitus (1,2).

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) reducen la reabsorción activa de la glucosa filtrada en el glomerulo, aumentando su excreción urinaria (30-50%) y reduciendo así la glucemia. Este aumento de la glucosuria puede desencadenar infecciones del tracto urogenital e infecciones genitales, siendo estas las reacciones adversas más frecuentes de los SGLT2i (3).

En agosto de 2018 la FDA publicó una alerta en la que informaba sobre 12 casos de sospechas de GF asociados a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) en 5 años, comparándolo con 6 casos de sospechas asociados con el resto de antidiabéticos en un periodo superior a 30 años. Los 12 casos incluyeron 7 hombres y 5 mujeres. La GF se desarrolló en un lapso de varios meses después de que los pacientes comenzaran a tomar un inhibidor del SGLT2 y, en la mayoría de los casos, se suspendió el medicamento. Todos los pacientes fueron hospitalizados y necesitaron cirugía. Algunos pacientes requirieron múltiples cirugías que ocasionaron deformaciones, algunos presentaron complicaciones y un paciente murió (4).

Hasta la fecha se ha publicado una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) cuyo objetivo fue evaluar un posible aumento del riesgo de desarrollar GF con el uso de SGLT2i. Se incluyeron 84 ensayos clínicos llevados a cabo con pacientes con diabetes mellitus tipo2, que comparaban los SGLT2i con otras terapias o con placebo. El término GF se notificó como acontecimiento grave. La incidencia de GF en

los ECA con SGLT2i, resultó ser más baja que la recogida en la literatura para la población general, a pesar de que todos los pacientes eran diabéticos. Estos resultados podrían deberse al mayor seguimiento de los pacientes que se lleva a cabo en los ensayos clínicos, permitiendo un diagnóstico precoz y evitando el agravamiento (3).

En un estudio de farmacovigilancia publicado en 2019, se analizaron las notificaciones de GF y otras afectaciones genitales graves, asociadas al uso de SGLT2i, registradas en la base de datos FAERS de los EEUU. Se utilizaron datos desde el 1º trimestre del 2004 hasta el 3º del 2018, excluyendo los datos posteriores a la alerta publicada por la FDA (por posible efecto llamada –Weber–). Para el análisis de desproporcionalidad se empleó la *proportional reporting ratio* (PRR) y su intervalo de confianza al 95% (95% CI). Se encontró que la desproporción en la notificación de GF asociada con SGLT2i era consistente, independientemente de la indicación por diabetes, en la comparación tanto con el resto de medicamentos como con otros antidiabéticos (grupo ATC10 e insulina) (5). Otros estudios de farmacovigilancia posteriores coincidieron con estos resultados (6,7). Por otro lado, se observó que la notificación de GF con SGLT2i comenzó a aumentar a partir el 2015, antes de publicarse la alerta de la FDA.

Dado que los estudios de farmacovigilancia no permiten establecer una relación de causalidad, se necesitan estudios observacionales que evalúen el posible riesgo de desarrollar GF asociado al uso de SGLT2i.

Se espera que el uso de los SGLT2i siga aumentando en el futuro, teniendo en cuenta que algunos de ellos han sido autorizados en la insuficiencia cardíaca, por lo que es importante prestar atención y notificar las sospechas de reacciones adversas graves y raras a la Unidad de farmacovigilancia, con el fin de contribuir a la seguridad de estos medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int.* 2016;97(3):249-259. doi: 10.1159/000445695.
- (2) Lewis G D, Majeed M, Olang C A, et al. Fournier's Gangrene Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13(10):e18948. doi: 10.7759/cureus.18948
- (3) Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22:272–275.
- (4) The U.S. Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. *Safety Announcement.* (August 29, 2018).
- (5) Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, et al. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diab Res Care.* 2019;7: e000725. doi:10.1136/bmj-drc-2019-000725
- (6) Zhou X, Ye X, Guo X, et al. Safety of SGLT2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study from 2013 to 2021 Based on FAERS. *Front Pharmacol.* 2021; 12:766125. doi: 10.3389/fphar.2021.766125
- (7) Hu Y, Bai Z, Tang Y, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 8;2020:3695101. doi: 10.1155/2020/3695101.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Enzalutamida – Eritema multiforme	El PRAC concluyó que existe una relación causal razonable entre enzalutamida y eritema multiforme y por tanto se ha incluido en la ficha técnica con una frecuencia no conocida.
Sorafenib – Síndrome de lisis tumoral (SLT)	Se han notificado casos de SLT, algunos mortales, en la vigilancia posterior a la comercialización de pacientes tratados con sorafenib. Los factores de riesgo del SLT son una elevada carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida.
Pregabalina – Necrólisis epidérmica tóxica	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con pregabalina. Se ha incluido en la ficha técnica con una frecuencia rara.
Olmesartán – hepatitis autoinmune	Teniendo en cuenta la evidencia disponible en la literatura publicada y datos de EudraVigilance, el PRAC concluyó que existe una posibilidad razonable de que exista una asociación causal entre la hepatitis autoinmune y los pacientes tratados con medicamentos que contienen olmesartán. Se ha incluido en la ficha técnica con frecuencia no conocida.
Donepezilo – Trastornos de la conducción cardiaca, incluidas prolongación del intervalo QT y torsade de pointes	Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardiaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia).

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

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.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

BULETINA

Berrogeita hamalagarren zenbakia. 2022ko apirila. Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatea

AURKIBIDEA

1. SENDAGAIEN ONDORIO KALTEGARRIEN (SOK) JAKINARAZPENA COVID-19AREN AURKAKO TXERTAKETAREN ONDOREN

2. SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

- COVID-19 TXERTOEN OROITZAPEN-DOSIEN SEGURTASUNA
- FOURNIER-EN GANGRENA ETA SGLT2-REN INHIBITZAILEAK

3. FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

SENDAGAIEN ONDORIO KALTEGARRIEN (SOK) JAKINARAZPENA COVID-19AREN AURKAKO TXERTAKETAREN ONDOREN

COVID-19aren aurkako txertaketa masiboaren kanpian, ezohikoa izan zen Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari txertoen ondorio kaltegarrien susmoak jakinaraztea. Farmakozainketako Unitateak 9.583 osasun-profesional eta herritarren kasuren berri izan zuen 2021ean, eta horietatik 8.782 kasu COVID-19 txertoek eragindako gertaera kaltegarriak izan ziren. Lankidetzaz hori eskertzeaz gain, adierazi behar da aurreprogramatzea eta jakinarazpen-bitartekoak ezartzea arrakastatsuak izan direla, horrelakorik aurrez inoiz ezarri ez bazen ere; horien artean da Osabide Integrako **Kontsulta ez-presentzialen** bidezko jakinarazpena, lehen aldiz egoitza soziosanitarioetatik kasu-bilketa egiteko aukera eman zue-na (272 kasu). Halaber, **Osasun-aholkuaren** telefonoaren bidez 1.161 kasu jaso ziren, gehienak txertoengatikoak, eta 377 sendagaien ondorio kaltegarrien (SOK) kasu jakinarazi ziren notificarAM webgunearen bitartez. Gainera, **osasun-profesionalek jakinarazitako kasu gehienak** (6.862 kasu) **Osabide Globalen SOK Alerten bidez jakinarazi ziren** (Farmakozainketako Unitateko 2021eko memoria <https://www.euskadi.eus/informazioa/farmakojagiletza-memoriak/web01-a2farmvi/eu/>)

BARRUALDE-GALDAKAOKO ESITIK KONTSULTA EZ-PRESENTZIALAK egin dakizkioke, Osabide Globaletik, FARMAKOZAINKETAKO UNITATEARI

Ohiz kanpoko aldi hori igaro ondoren —non txerto berrien segurtasunari buruzko sentsibilizazioa muturrekoa izan baiten—, txertaketaren aurreko normaltasunera itzuli gara; beraz, sendagaien segurtasunari buruzko sentsibilizazioa txikiagoa da.

Hala ere, osasun-arloko profesional guztiei gogorarazten diegu lehen aipatutako komunikazio-bide guztiek funtzionatzen jarraitzen dutela eta, beraz, erabil daitezkeela. Zuen jardunbide klinikoan antzemandako edozein ondorio kaltegarriren berri ematen jarraituko duzuela espero dugu.

Zainketaren begia ez dadila inoiz itxi

Thomas Jefferson

SENDAGAI EI BURUZKO OHARRAK

COVID-19 TXERTOEN OROITZAPEN-DOSIEN SEGURTASUNA

Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE), 2022ko otsailaren 28ra arte, COVID-19 txertoen 1.162.427 oroitzen-dosi eman dira (Pfizer/BioNTechen txertoaren 461.445 dosi, eta Modernaren txertoaren 700.982 dosi). COVID-19aren aurkako Txertaketa Estrategian oroitzen-dosi bat baimendu zen, txertaketa primarioan administratutako txerto berarekin (pauta homologoarekin) edo txerto desberdin batekin (pauta heterologoa). Oroitzen-dosiak COVID-19aren aurkako RNAm-txertoenak izan dira (Pfizer/BioNTech eta Moderna).

Farmakozaintetako Unitatean, 2022/03/01erako, COVID-19aren aurkako RNAm-txertoaren oroitzen-dosiei lotutako gertaera kaltegarrien 627 susmo-kasu jakinarazi ziren (511 kasu Modernari zegozkion eta 116 kasu Pfizerri). Modernaren txertoarekin erlazionatutako gertaera kaltegarrien tasa administratutako 1.000 dosiko 0,7 kasukoa izan da, eta 0,3koa Pfizer/BioNTechen txertoaren kasuan. Bi kasuetan, txertaketa primarioko jakinarazpen-tasa baino tasa txikiagoak izan

dira, administratutako 1.000 dosiko 5,1ekoa eta 1,9koa izan baitziren, hurrenez hurren.

627 kasu horietatik, 471 (% 75,1) emakumeak ziren, eta batez besteko adina 48 urte izan zen. Kasu gehienak ez ziren larriak (573; % 91,2).

Modernaren txertoen harira jasotako 511 kasuetatik, 386 kasuren txertaketa primarioa Pfizer/BioNTechen txertoarekin egin zen, 50 kasurena Modernaren txertoarekin, 44 kasurena AstraZenecaren txertoarekin eta 31 kasurena Janssenen txertoarekin (1. taula).

Pfizer/BioNTechen txertoen harira jasotako 116 kasuetatik, 92 kasuren txertaketa primarioa Pfizer/BioNTechen txertoarekin egin zen, 10 kasurena Modernaren txertoarekin, 12 AstraZenecaren txertoarekin eta 2 kasutan Janssenen txertoarekin (1. taula).

1. taula. Farmakozaintetako Unitatean jasotako gertaera kaltegarriak (GK), COVID19-aren aurkako RNAm-txertoen oroitzen-dosiaren harira

Oroitzen-txertoa	Emandako dosi-kop.	Txertaketa primarioa	Jasotako GK kasuen kopurua	GKen jakinarazpen-tasa*
Moderna				
		Pfizer/BioNTech	386	
		Moderna	50	
		AstraZeneca	44	
		Janssen	31	
Guztira	700.982		511	0,7
Pfizer/BioNTech				
		Pfizer/BioNTech	92	
		Moderna	10	
		AstraZeneca	12	
		Janssen	2	
Guztira	462.445		116	0,3

*Gertaera kaltegarrien (GK) jakinarazpen-tasa administratutako 1.000 dosi bakoitzeko

Gehien jakinarazi diren gertaera kaltegarriak hauek izan dira:

- injekzio-puntuko erreakzioak (mina, gorritasuna, hantura, indurazioa, erupzioa, pruritoa): 114 gertaera kaltegarri Modernaren txertoarekin eta 35 Pfizer/BioNTech txertoarekin.
- erreakzio sistemikoak (mialgiak, hotzikarak, beherakoak, nekea, sukarra, zefalea, goragaleak, gorakoak, urtikaria): 751 gertaera kaltegarri Modernaren txertoaren kasuan, eta 112 Pfizer/BioNTechen txertoarenean.

Iruzkina: Farmakozainteta-sistemetan COVID-19aren aurkako txertoen oroitzen-dosiarekin lotuta jasotako gertaera kaltegarrien profila txertoen lehen bi dosietarako jakinarazitakoaren antzekoa da, eta gehienak errektogenizitate-erreakzioekin lotuta daude.

AEBko Elikagaien eta Medikamentuen Administrazioak (FDAk) egindako segurtasun-azterketa batean ikusi zen COVID-19aren aurkako RNAm-txertoaren oroitzen-dosia (pauta homologoarekin) jarri ondoren erreakzio lokal eta sistemikoak ez zirela hain maizkoak izan, bigarren dosiarekin alderatuta (1).

GERTAERA KALTEGARRI ADIERAZGARRIAK

MIOKARDITISA/PERIKARDITISA: EAEn perikarditis aku-tuaren kasu bat jaso da, 69 urteko emakume batena; hiper-tentsio arteriala, dislipidemia, psoriasis eta artritis psoria-tikoaren aurrekariak ditu. AstraZenecaren txertoarekin jaso zuen txertaketa primarioa, eta Modernaren oroitzapen-dosia jaso zuen ondoren. Oroitzapen-dosia eman eta hurrengo egunean torax-erdialdeko mina hasi zitzaion, eta ospitaleratu behar izan zuten perikarditis akutua perikardioko isuriarekin diagnostikatuta. Koltxizinarekin eta ibuprofenoarekin tratatu ondoren, hobetu egin zen koadroa.

Iruzkina: Modernaren COVID-19aren aurkako txertoaren kasuan, Frantziako azterketa batek zenbatetsi zuen bigarren dosiaren ondorengo 7 egunen buruan 12 eta 29 urte bitarte-ko gizonezkoetan 1,3 miokarditis-kasu gehigarri izan zirela 10.000 bakoitzeko, esposiziorik gabeko pertsonekin alderatu-ta; Pfizer txertoaren kasuan, berriz, 0,26 miokarditis-kasu gehigarri izan ziren. Azterketa nordiko batek zenbatetsi zuen Modernaren bigarren dosiaren ondorengo 28 eguneko epean 16 eta 24 urte bitarteko gizonezkoetan 1,9 miokarditis-kasu gehigarri izan zirela 10.000 bakoitzeko, esposiziorik gabeko pertsonekin alderatuta; Pfizer/BioNTechen txertoaren ka-suan, aldiz, 0,57 miokarditis-kasu gehigarri izan ziren (2).

Modernaren eta Pfizer/BioNTechen COVID-19aren aurkako txertoekin oroitzapen-dosia eman ondorengo miokarditis- eta perikarditis-kasuek arraroak izaten jarraitzen dute (3).

ENBOLIA- ETA TRONBOSI-GERTAERAK: EAEn 3 kasu jaso dira: sinu benosen tronbosisa, porta-mesenterioetako tronbosisa eta ezkerreko jugular-lepauztai azpiko zainetako tronbosisa.

Lehenengo kasua 64 urteko gizon bati dagokio; hipertentsio arteriala, dislipidemia, II motako diabetes mellitusa eta eboluzio luzeko artropatia psoriatikoa ditu. Txertaketa primarioan Astra-Zenecaren txertoa jaso zuen, eta oroitzapen-dosian, berriz, Modernaren txertoa. Oroitzapen-dosia administratu eta 12 egunera, zefalea bizia eta progresiboa nabaritzen hasi zen. 2021-12-03an ospitaleratu zuten, eta tronbosi benosoa diag-nostikatu zioten, zeharkako sinuei eta sinu sigmoideei bi al-deetan eragiten ziena. Tratamendu antikoagulatzailea jarri zitzaion. Egun batzuen ondoren, klinikak hobera egin zuen, eta pazienteari alta eman zitzaion 2021/12/16an. Tronbosi hori kausa zehaztugabekoa dela ezarri zen.

Bigarren kasua 72 urteko emakume bati dagokio, aurreka-ri hauekin: beheko ezkerreko gorputz-adarreko zain sakone-tako tronbosisa eta biriketako tronboenbolismoa 2002an, II motako diabetes mellitusa, hipertentsio arteriala eta dislipi-demia. Pfizer/BioNTechen txertoarekin jaso zituen txertaketa primarioa eta oroitzapen-dosia. Oroitzapen-dosia eman eta 14 egunera, pazienteak porta-mesenterioetako tronbosiagatik ospitaleratu zuten. Tronbofilia-azterketan ez zen alterazio patologikorik ikusi. Eboluzioa ona izan zen, eta alta eman zitzaion 2021/12/15ean.

Hirugarren kasua 65 urteko emakume bati dagokio, eta aurrekari hauek ditu: hipertrigliceridemia, hipertentsio arteria-la, endometrioko neoplasia eta 2B gerri-distrofia motako dis-ferlinopatia. Txertaketa primarioa AstraZenecaren txertoare-kin jaso zuen, eta oroitzapen-dosia Pfizer/BioNTechen txer-toarekin. Oroitzapen-dosia jaso eta 26 egunera, zain jugula-rreko eta ezkerreko zain subklabioko tronbosiagatik ospitale-

ratu zuten pazienteak. Ospitaleratzea baino hiru egun lehena-go, sulpirida bidezko tratamendua jaso zuen bertigo-gertaka-ri bat zela eta. Antikoagulazioa hasi ondoren, eboluzioa ona izan zen, eta 2022/02/23an eman zitzaion alta.

Iruzkina: Lehenengo bi kasuetan, sekuentzia kronologikoa bateragarria da COVID-19aren aurkako txertoarekin; hiruga-rren kasuan, aldiz, sekuentzia luzeegia da. Gainera, arrisku-faktore jakin batzuk —hala nola adina (3 kasuetan \geq 65 urte), tronboenbolismo-aurrekariak (2. kasua) eta inflamazio-pro-zesua bat aldi berean gertatzea (disferlinopatia, 3. kasua)— COVID-19aren aurkako txertoaz bestelako azalpenak izan daitezke.

Gaur egun arte (2022-03-07), Medikamentuen Europako Agentziak (EMA) —kausalitate-erlazio bat ezartzeko EBko agintari eskudun bakarra berau— ez du harremanik adierazi COVID-19aren aurkako RNAm-txertoen (Pfizer/BioNTech eta Moderna) eta gertaera enboliko eta tronbotikoak agertzearen artean.

SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMIKOA: EAEn MIS-A (helduen sindrome inflamatorio sistemikoa) kasu bat jaso da, intereseko aurrekari pertsonalik ez duen 40 urteko emakume bati dagokiona. Ez zuen ohiko tratamendurik jaso-tzen. Txertaketa primarioa AstraZenecaren txertoarekin jaso zuen, eta oroitzapen-dosia Pfizer/BioNTechen txertoarekin. Oroitzapeneko dosia jaso eta 7 egunera, gorakoak, beherakoa, astenia-koadroa eta eritema izan zituen; esku-ahurrak zein oin-zolak loditu, eta, ondoren, ezkatatu egin zitzaizkion. Erasan inflamatorioa zenbait sistematan, eta fase akutuko erreakzio-natzaileen goranzko joera. Tratamendua jarri zitzaion metil-prednisolonarekin eta antibiotiko-estaldurarekin; horren ondo-rioz, pazientearen egoera orokorra hobetu zen, eta fase aku-tuko erreakzionatzaileek behera egin zuten. Alta eman zitzaion. Koadroa eragiten duten aukeren artean hauek daude: COVID-19aren aurkako txertaketa, shock toxiko estafilokokozikoa/es-treptokokozikoa eta, azkenik, Kawasaki-like delakoa.

Iruzkina: EudraVigilance-ri jakinarazitako MIS kasu guztiak berrikusi ditu PRACek, eta kasu kopuru txiki batek bakarrik betetzen ditu MISerako irizpide diagnostikoak. MIS eragin dezaketen beste infekzio batzuk (COVID-19a barne) kasu guztietan erabat baztertu ezin izan zirenez, PRACek ondo-rioztatu du gaur egun ez dagoela Sindrome honen eta CO-VID-19aren aurkako RNAm-txertoen arteko lotura posible baten froga nahikorik.

Horrenbestez, COVID-19aren aurkako RNAm-txertoen oroitzapen-dosiaren segurtasuna, bai jarraibide homolo-goekin bai heterologoekin, txertaketa primariokoaren antze-koa izan da; jakinarazitako gertaera kaltegarri gehienak ez dira larriak izan, eta bat datoz erreaktogenizitate-erreakzioekin.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Adults - United States, September 22, 2021-February 6, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Feb 18;71(7):249-254. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e1.
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>
- (3) Aviram G, Viskin D, Topilsky Y, et al. Myocarditis Associated With COVID-19 Booster Vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022 Feb;15(2):e013771. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013771.

2022ko otsailean, dapaglifozinaren erabilerarekin lotutako Fournieren gangrenaren (FG) susmo bat jaso zen Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitatean.

Kasua: Paziente (65 urteko gizezkoa) ospitaleko larrialdietara joan zen 2022-01-23an, uzki inguruko abzesu batek okerrera egin ziolako; uzki inguruko faszitis nekrosatzailea zuen. Pazientearen aurrekariaren artean honako hauek zeuden: kardiopatia iskemiko kronikoa, ezker-bentrikuluaren eiekzio-fraczioa % 40-50, 2 odol-hodietako endoprosesi, II motako diabetes mellitusa, obesitatea eta alkohol-abusuko gertakariak. Tratamendua jasotzen ari zen: omeprazola, bisoprolola, atorvastatina/azido azetilsaliziliko/erramiprila, alopurinola, ziprofloxazina, metimizola eta dapaglifozina (2020-02-10az geroztik). Ehun nekrotiko zabala erauzi behar izan zitzaion, eta zakila eta barrabilak agerian geratu ziren, ondoren kirurgia plastikoa egin zen arte. Bilakaera ona izan zuen, eta 2022-02-15ean alta eman zitzaion FG diagnostikoarekin eta dapaglifozina-suspentsioarekin; azken horren fitxa teknikoan FG ondorio kaltegarri oso arraro baina larri eta potentzialki hilgarri gisa ageri da.

Iruzkina: Fournieren gangrena faszitis nekrosatzailea da, eta perineoko, genitaleko eta uzki inguruko zonei eragiten die. Entitate arraroa izan arren, heriotza eragin dezake kasuen % 40an, eta, beraz, funtsezkoa da goiz detektatzea. Edozein sexu eta adinetan gerta daitekeen arren, ohikoena da 50-70 urteko gizezkoen eragitea (3,3/100.000) (1). FG honako hauekin lotu da: obesitatea, adin aurreratua, bihotzeko gaixotasun kronikoa, alkoholismo kronikoa, neoplasia gaiztoak, immunoeskasiak, aterosklerosia, giltzurruneko gaixotasun terminala eta gibel-hutsegiteak, baina arrisku-faktorik ohikoena diabetes mellitusa da (1,2).

Sodio-glukosa-2 kogarriatzailearen inhibitzaileek (SGLT2i) glomeruluan iragazitako glukosaren birxurgatze aktiboa murrizten dute, glukosaren gertu-iraizpena (% 30-50) handituz eta gluzemia murriztuz. Glukosuriaren igoera horrek hodi urogenitaleko infekzioak eta genitaleko infekzioak eragin ditzake, eta horiek dira, hain zuzen, SGLT2i-ren ondorio kaltegarri ohikoena (3).

2018ko abuztuan, FDAk alerta bat argitaratu zuen 5 urteko epean II motako sodio-glukosa kogarriatzailearen inhibitzaileekin (SGLT2i) lotutako 12 FG kasu susmagarri buruz, eta alderatu zuen gainerako antidiabetikoekin, 30 urtetik gorako epean 6 kasu susmagarri izan zituztenekin. 12 kasuen arteko 7 gizezkoen zegozkien, eta 5 emakumezkoen. FG zenbait hilabetez garatu zen, pazienteak SGLT2-ren inhibitzaile bat hartzen hasi eta gero, eta, kasu gehienetan, eten egin zen tratamendua. Paziente guztiak ospitaleratu zituzten, eta kirurgia behar izan zuten. Paziente batzuek hainbat kirurgia behar izan zituzten, zeinak deformazioak eragin baitzizkieten; batzuek konplikazioak izan zituzten, eta paziente bat hil egin zen (4).

Orain arte, saiakuntza kliniko ausazkotuen (SKA) berrikuspen sistematiko bat argitaratu da, SGLT2i erabiliz FG garatzeko arriskua handitzen ote den ebaluatzeko egina. II motako diabetes mellitusa duten pazienteekin egindako 84 saiakuntza kliniko gehitu ziren, SGLT2i-ak beste terapia batzuekin edo plazeboarekin alderatzen zituztenak. FG termi-

noa gertaera kaltegarri larri bati dagokiola jakinarazi zen. SGLT2i-rekin egindako SKA ebaluatutako FGren intzidentzia literaturan jasotakoa baino txikiagoa izan zen biztanleria orokorarentzat, nahiz eta paziente guztiak diabetikoak izan. Emaita horiek egoera honen ondorio izan daitezke: saiakuntza klinikoetan pazienteen jarraipen estuagoa egiten da, eta diagnostiko goiztiarra egiteko eta egoera ez larriagotzeko aukera ematen du horrek (3).

2019an argitaratutako farmakozainketa-azterketa batean, SGLT2i-ren erabilerari lotutako FGren eta genitaleko beste erasan larri batzuen jakinarazpenak aztertu ziren, AEBko FAERS datu-basean erregistratuak. 2004ko 1. hiru hilabetera 2018ko 3.era bitarteko datuak erabili ziren, alde batera utzita FDAk argitaratutako alertaren ondorengo datuak (dei-efektua izan zezaketela eta –Weber–). Proporzionaltasun-analisi-rako *proportional reporting ratio* (PRR) delakoa erabili zen, % 95eko konfiantza-tartearekin (KT % 95). Ikusi zen SGLT2i-rekin lotutako FG-ren jakinarazpenean desproporzioa mantentzen zela, diabetesagatiko egokiespena alde batera utzita, gainerako sendagaiekin eta beste antidiabetiko batzuekin egindako alderaketan (ATC-10 taldea eta intsulina) (5). Farmakozainketari buruzko ondorengo beste azterketa batzuk ere bat etorri ziren emaitza horiekin (6,7). Bestalde, ikusi zen SGLT2i-rekin FGren jakinarazpena 2015etik aurrera handitzen hasi zela, FDAren alerta argitaratu aurretik.

Farmakozainketa-azterketek ez dutenez kausalitate-erlaziorik ezartzen uzten, behaketazko azterketak egin behar dira, SGLT2i erabiliztearekin lotutako FG garatzeko arriskua ebaluatzeko.

Espero da SGLT2i-en erabilerak gora egiten jarraituko dela etorkizunean, kontuan hartuta haietako batzuk baimendu direla bihotz-gutxiegitasunerako; beraz, garrantzitsua da arreta jartzea eta Farmakozainketako Unitateari ondorio kaltegarri larrien eta arraroen susmoak jakinaraztea, sendagai horien segurtasunean laguntzeko.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sorensen MD, Krieger JN. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int.* 2016;97(3):249-259. doi: 10.1159/000445695.
- (2) Lewis G D, Majeed M, Olang C A, et al. Fournier's Gangrene Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(10):e18948. doi: 10.7759/cureus.18948
- (3) Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22:272–275.
- (4) The U.S. Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. *Safety Announcement* (August 29, 2018).
- (5) Fadini GP, Sarangdhar M, De Ponti F, et al. Pharmacovigilance assessment of the association between Fournier's gangrene and other severe genital adverse events with SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diab Res Care.* 2019;7: e000725. doi:10.1136/bmj-drc-2019-000725
- (6) Zhou X, Ye X, Guo X, et al. Safety of SGLT2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study from 2013 to 2021 Based on FAERS. *Front Pharmacol.* 2021; 12:766125. doi: 10.3389/fphar.2021.766125
- (7) Hu Y, Bai Z, Tang Y, et al. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 8;2020:3695101. doi: 10.1155/2020/3695101.

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Segurtasun-seinaleak aintzat hartuta, sendagai jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatuta Sendagaien Europako Agentziaren PRACek (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Zerrenda osoa hemen kontsulta daiteke:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Entzalutamida - Eritema multiformea	PRACek ondorioztatu zuen arrazoizko kausazko erlazio bat dagoela entzalutamidaren eta eritema multiformearen artean, eta, beraz, fitxa teknikoan sartu da ezagutzen ez den maiztasunarekin.
Sorafeniba - Lisi tumoraleko sindromea (LTS)	LTS kasuak jakinarazi dira, batzuk hilgarriak, sorafenibarekin tratatutako pazienteen merkaturatzearen ondorengo zainketan. LTSren arrisku-faktoreak hauek dira: tumore-karga handia, aurrez giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa izatea, oliguria, deshidratazioa, hipotentsioa eta gernu azidoa.
Pregabalina - Nekrolisi epidermiko toxikoa	Larruzaleko ondorio kaltegarri larriak jakinarazi dira pregabalina bidezko tratamenduari lotuta, hala nola Stevens-Johnsonen sindromea eta nekrolisi epidermiko toxikoa, zeinak hilgarriak izan baitaitezke edo hilgarriak baitira. Oso maiztasun txikia adierazita sartu da fitxa teknikoan.
Olmesartana - Hepatitis autoimmunea	Argitaratutako literaturan eta EudraVigilanceren datuetan eskura zegoen ebidentzia kontuan hartuta, PRACek ondorioztatu zuen arrazoizko aukera bat dagoela asoziazio kausala egoteko hepatitis autoimmunearen eta olmesartana duten sendagaiekin tratatutako pazienteen artean. Maiztasun ezezaguna adierazita sartu da fitxa teknikoan.
Donepeziloa - Bihotzeko eroapenaren nahasmenduak, QT tartea luzatzea eta torsades de pointes barne	Arreta-neurriak hartzea gomendatzen da lehendik QTz tartea luzatua duten pazienteetan edo erasan horren aurrekari familiarak dituztenetan, baita QTz tarteari eragiten dioten sendagaiekin tratatutako pazienteetan edo aurrez bihotzeko gaixotasun garrantzitsua dutenetan ere (adibidez, bihotz-gutxiegitasun deskompentsatua, miokardio-infartu izan berria, bradiarritmiak) edo elektrolitoen alterazioak (hipokalemia, hipomagnesemia).

RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Osabide Globaren sendagaien ondorio kaltegarriak erregistratu eta jakinarazteko prozeduraren azalpen-bideetarako estekak hauek dira:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu horiek betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA**ri.
 Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103
Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
 UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
 Barrio Labeaga, 46-A
 ☎ 94 400 70 70
 48960 GALDAKAO (Bizkaia)

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
 OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
 Administrazio eta Finantzaketa
 Sanitarioko Sailburuordetza
 Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
 Viceconsejería de Administración y
 Financiación Sanitarias
 Dirección de Farmacia

Argitalpen Batzordea: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.
 Buletin honen idazketan partaide izan da Itziar Albizua, Farmakozainketa Unitatea indartzen diharduen farmazialaria.
 Lege-gordailua: BI-2154-07

- Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia nº 55

BOLETÍN

Número cincuenta y cinco. Julio 2022. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) DESDE OSABIDE GLOBAL: ACTUALIZACIÓN DEL MÓDULO ALERTAS-RAM

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ASOCIAR MEDICAMENTOS PARA LA PRESIÓN ARTERIAL CON AINE PUEDE PROVOCAR FRACASO RENAL AGUDO
- USO PROLONGADO DE IBP Y RIESGO DE DIABETES TIPO II
- ESTIMACIÓN DEL TIEMPO PARA BENEFICIARSE DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS
- INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y PANCREATITIS AGUDA
- SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y ANTIDEPRESIVOS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) DESDE OSABIDE GLOBAL: ACTUALIZACIÓN DEL MÓDULO ALERTAS-RAM


Recientemente, se ha actualizado el módulo-Alertas para la notificación de RAM.

Recordamos los pasos:

1. Se deberá pulsar el botón


2. En el Apartado **Observaciones** se deberá registrar la fecha en la que ha empezado la reacción adversa (6/06/2022, por defecto aparecería solo la del registro


14/06/2022) y su descripción. Tras ello, pulsar en **Guardar** (arriba a la derecha).

3. Para notificar la RAM a la Unidad de Farmacovigilancia se deberá pulsar sobre el botón 

4. Al pulsarlo, se desplegarán 3 tablas: Historial farmacoterapéutico (HFT), Otros Productos y Reacción.

En el HFT se ha de marcar la casilla del medicamento considerado sospechoso.

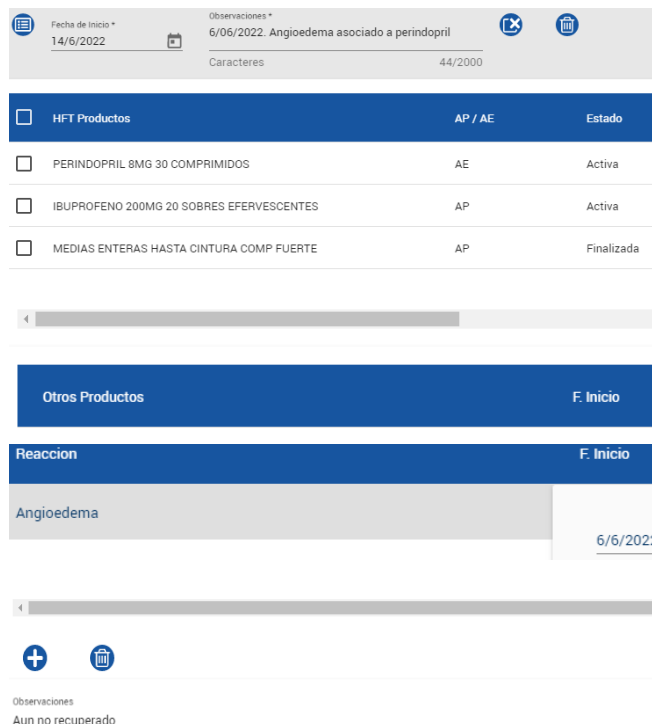
En Otros productos se puede indicar, pulsando en  , otros medicamentos que no estén en el HFT.

5. En la Tabla Reacción escribir su descripción y la fecha de inicio. Si hay más de una RAM debe pulsarse de nuevo en  .

IMPORTANTE: Para que la ficha de notificación esté completa se deberá indicar:

- Un medicamento causante en el HFT o escribir alguno en la tabla de Otros Productos.
- Una o varias reacciones adversas.

Para FINALIZAR LA COMUNICACIÓN DE LA RAM SE DEBE PULSAR EL BOTÓN **GUARDAR** (arriba a la derecha)



HFT Productos	AP / AE	Estado
<input type="checkbox"/> PERINDOPRIL 8MG 30 COMPRIMIDOS	AE	Activa
<input type="checkbox"/> IBUPROFENO 200MG 20 SOBRES EFERVESCENTES	AP	Activa
<input type="checkbox"/> MEDIAS ENTERAS HASTA CINTURA COMP FUERTE	AP	Finalizada

Reaccion	F. Inicio
Angioedema	6/6/2022

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

ASOCIAR MEDICAMENTOS PARA LA PRESIÓN ARTERIAL CON AINE PUEDE PROVOCAR FRACASO RENAL AGUDO

Una reciente publicación (*Leete J, et al. Math Biosci. 2022;347:108809*) confirma que el uso conjunto de un diurético + un inhibidor del sistema de la renina-angiotensina (ISRA) + un antiinflamatorio no-esteroidal (AINE) puede enfrentar al paciente hipertenso a un mayor riesgo de desarrollar un fallo renal agudo (FRA). Este fenómeno se conoce como **“triple whammy”**. Los diuréticos y los inhibidores del SRA, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II), a menudo se recetan conjuntamente para el tratamiento de la hipertensión, mientras que algunos AINE, como el ibuprofeno, están disponibles sin receta. Por ello, es común el tratamiento simultáneo con los tres fármacos. En un estudio previo, (*Lapi F, et al. BMJ. 2013;346:e8525*), se describió que esta triple asociación incrementó en un 31% el riesgo de FRA en relación a diuréticos e IECA solos.

El estudio actual, que utiliza modelos computacionales, también analiza los factores de riesgo asociados con el efecto de esta triple asociación y sugiere que la **baja ingesta de agua**, la **respuesta miogénica** (es decir, la respuesta refleja de las arterias y arteriolas a los cambios en la presión arterial para mantener el flujo sanguíneo) y la **sensibilidad a los fármacos**, pueden predisponer a los pacientes con hipertensión arterial a desarrollar FRA asociado a

la **triple whammy**. Durante el tratamiento triple, la respuesta miogénica juega un papel más importante de lo habitual en la regulación del ritmo de filtración glomerular (RFG). Se presupone que las personas con una respuesta miogénica alterada pueden ser particularmente susceptibles al FRA asociado a **triple whammy**. Además, el aumento de la sensibilidad a los medicamentos o la baja ingesta de agua pueden ser factores predisponentes.

Según los autores, en ausencia de factores de riesgo adicionales, no hubo indicios de un riesgo elevado de FRA cuando se combinan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un AINE. Por el contrario, cuando se combinan un inhibidor de la ECA, un diurético y un AINE, los mecanismos reguladores críticos de la presión arterial y el ritmo de filtración glomerular (RFG) se interrumpen simultáneamente. De acuerdo con el modelo, en todos los pacientes el tratamiento triple reduce el RFG más que los tratamientos simples o dobles. Sin embargo, en todos los pacientes el volumen de orina y el RFG no caen lo suficiente como para desencadenar un FRA. Esto explica el hecho de que solo una fracción de los pacientes desarrollan FRA después del tratamiento triple. Por lo tanto, los pacientes hipertensos pueden soportar el tratamiento triple, en ausencia de estos factores agravantes, según los investigadores.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) actúan inhibiendo la H⁺/K-ATPasa presente en las células parietales de la mucosa gástrica, de este modo se inhibe la secreción ácida por parte de las células gástricas. Actualmente constituyen el tratamiento de elección en distintas afecciones como el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett o la úlcera péptica. Además, también se asocian a la terapia con AINE para prevenir posibles episodios de hemorragia gastrointestinal. Debido a su eficacia y a la introducción de sus genéricos en el mercado, su consumo se ha incrementado hasta convertirse en uno de los diez fármacos más utilizados en el mundo.

Basándose en la reducción de la acidez gástrica producida por los IBP, y tras observarse en varios estudios realizados con humanos que la secreción de insulina aumenta con la hipergastrinemia moderada, se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo para evaluar si los IBP reducían el riesgo de desarrollar diabetes tipo II. Este estudio encontró que, en pacientes con enfermedad gastrointestinal alta tratados con IBP, el riesgo de desarrollar diabetes tipo II se reducía un 20% (*Lin HC, et al. Medicine (Baltimore). 2016, 95:e4195*).

Posteriormente, se ha postulado que el uso de IBP podría aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo II por diversos mecanismos como la alteración de la microbiota intestinal, la hipomagnesemia, la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina I, o la activación del receptor X del pregnano.

En octubre de 2021 se publicó un metanálisis que incluía tres estudios de cohortes con 244.439 participantes, que no encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de los IBP y el riesgo de desarrollar diabetes II, aunque los autores reconocieron deficiencias metodológicas y un alto grado de heterogeneidad que no ofrecían evidencia suficiente (*Peng CC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021, 106:3354-3366*).

Recientemente, se han publicado dos estudios observacionales que relacionan tanto el uso regular y prolongado de IBP como la dosis administrada, con el aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo II. El primero se trata de un estudio de cohortes llevado a cabo en Países Bajos que incluyó 10.696 individuos mayores de 45 años. Los sujetos se distribuyeron en tres cohortes y se excluyeron aquellos que padecían diabetes o que estaban en trata-

miento con IBP al comienzo del estudio. Los datos se obtuvieron tanto por entrevistas personales como por base de datos, y se consideró la adherencia al tratamiento en la exposición al fármaco. También analizaron distintos biomarcadores relacionados con los niveles de magnesio y la homeostasis de la glucosa, con el fin de investigar posibles mecanismos que justificaran esta asociación. Los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar diabetes aumenta con la dosis de IBP (HR 1,88, IC 95% 1,29-2,75) y la duración del tratamiento (HZ 1,49, IC 95% 1,14-1,95). Tras el ajuste por índice de masa corporal, hipertensión, hábito de fumar, consumo de alcohol, actividad física y nivel educativo, el riesgo también se incrementó (HR 1,69, IC 95% 1,36-2,10). Además, encontraron que la hipomagnesemia y el péptido similar al glucagón tipo 1 podrían contribuir a la desregulación glucémica (*Czarniak P, et al. Br J Clin Pharmacol. 2022, 88:2718-2726*).

El segundo se trata de un estudio caso-control anidado en una cohorte que se realizó en Italia. En él se estudió la exposición a los IBP en términos de duración y adherencia al tratamiento, con datos de la población general obtenidos de las bases de datos del servicio nacional de salud. Se seleccionaron 777.420 pacientes mayores de 40 años que comenzaron el tratamiento con IBP entre el 2010 y el 2015, y se realizó un seguimiento hasta que se desarrollara diabetes, falleciera, emigrara o hasta el 31/08/2020. La estimación del riesgo se ajustó por duración del tratamiento, tratamientos concomitantes, hospitalizaciones previas, y tipo de IBP. Se hizo también un análisis estratificado de los resultados por edad, sexo y estado clínico. Se concluyó que el riesgo de desarrollar diabetes con el uso de IBP aumenta especialmente en exposiciones superiores a dos años, en individuos jóvenes (40-65 años) (OR 1,74, IC 95% 1,62-1,86) y en pacientes con situación clínica complicada (OR 2,47, IC 95% 2,08-2,93). Además, el riesgo asociado a cada IBP estudiado fue similar, por lo que se sugirió que podría tratarse de un efecto de clase (*Ciardullo S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022, dgac231*).

Si se confirmaran estos hallazgos, podría tener implicaciones importantes tanto para la salud pública como para la práctica clínica, debido al alto número de pacientes en tratamiento con IBP y la influencia de la diabetes sobre la morbilidad y la mortalidad relacionadas con las complicaciones micro y macro vasculares.

ESTIMACIÓN DEL TIEMPO PARA BENEFICIARSE DE LA TERAPIA CON BISFOSFONATOS

La decisión clínica de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis requiere equilibrar los efectos adversos a corto plazo (como la irritación gastroesofágica o el dolor musculoesquelético intenso) con los beneficios a largo plazo en la reducción de posibles fracturas. Recientemente, se ha publicado un meta-análisis de 10 ensayos clínicos con datos de 23.384 mujeres post-menopáu-

sicas con un diagnóstico de osteoporosis, definida como la existencia de una fractura vertebral o una densidad mineral ósea con T-Score $\leq -2,50$, cuyo objetivo fue evaluar el tiempo necesario para beneficiarse del tratamiento con bisfosfonatos para la prevención de fracturas no vertebrales y otras fracturas. Los bisfosfonatos incluidos fueron alendronato, risedronato y zoledronato.

La variable principal fue el tiempo necesario para alcanzar 3 umbrales de reducción absoluta de riesgo (RAR) (0,002, 0,005, y 0,010) para la primera fractura no vertebral. Las variables secundarias incluyeron el tiempo hasta 4 umbrales de reducción de riesgo (0,001, 0,002, 0,005, y 0,010) para primera fractura de cadera, primera fractura vertebral clínica y cualquier fractura clínica. La media de edad de los pacientes varió de 63 a 74 años y el seguimiento fue de 12 meses a 4 años.

Los autores encuentran que es necesario tratar 12,4 meses con bisfosfonatos para prevenir una fractura no vertebral por 100 mujeres con osteoporosis con una RAR de 0,010. Además, 200 mujeres posmenopáusicas (RAR 0,005) con osteoporosis necesitarían recibir terapia con bisfosfonatos durante 20,3 meses para prevenir 1 fractura de cadera, 12,1 meses para prevenir una fractura vertebral clínica, y 7,7 meses para prevenir cualquier fractura clínica. (Deardorff WJ, et al. *JAMA Intern Med.* 2022, 182:33-41).

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y PANCREATITIS AGUDA

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), se utilizan como primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los IECA y ARA-II se han asociado con un incremento del riesgo de pancreatitis, sin embargo, la evidencia de esta asociación se limita a escasos estudios observacionales, con importantes deficiencias metodológicas y a la publicación de casos. Recientemente, se ha publicado un estudio de cohortes poblacional cuyo objetivo fue analizar si los IECA y ARA-II se asocian con pancreatitis aguda, comparados con los antagonistas de calcio dihidropiridínicos (ACd). El estudio se realizó en la base de datos CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) de Reino Unido.

Los IECA se asociaron con un incremento de riesgo de pancreatitis aguda, comparados con los ACd (64,3 vs 45,2

por 100.000 personas-años, respectivamente; HR 1,45, 95% CI 1,15–1,83). El riesgo fue mayor entre 12-24 meses de tratamiento. El número necesario para producir daño después de 2 y 5 años de tratamiento fue 2.438 y 1.019, respectivamente. Por otro lado, los ARA-II no se asociaron con este riesgo, comparados con los ACd (40,1 vs 47,6 per 100.000 personas-años, respectivamente; HR 0,88, 95% CI 0,60–1,31).

En general, la asociación de pancreatitis con los IECA debe equilibrarse con la baja mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda y los beneficios clínicos conocidos de los IECA en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, aunque en este estudio el número necesario para producir daño es alto y el incremento del riesgo de pancreatitis aguda es modesto, los clínicos deben ser conscientes de esta potencial asociación dada la alta prevalencia y el tratamiento prolongado de estos fármacos para la hipertensión. (Rouette J, et al. *Drug Saf.* 2022, 45:65-74).

SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y ANTIDEPRESIVOS

Numerosos estudios respaldan la aparición de síndrome de abstinencia, con síntomas físicos y psiquiátricos, después de la suspensión o reducción de la dosis de los antidepresivos. Una revisión sistemática menciona que afectaría en promedio al 56% de los pacientes tratados, con un 46% con síntomas graves (Davies J, et al. *Addict Behav.* 2019, 97:111-121).

Un estudio realizado en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase®), cuyo objetivo fue comparar el riesgo de notificar un síndrome de abstinencia en pacientes tratados con antidepresivos de semivida corta frente a los tratados con antidepresivos de semivida larga, encontró que los de semivida corta se asociaron con un mayor riesgo de notificar un síndrome de abstinencia (ROR 5,38; 95% CI

5,16–5,61). Además, el riesgo era mayor para los pacientes de edades comprendidas entre 18-44 años (ROR 6,88; 95% CI 6,17–7,62), mujeres (ROR 1,38; 95% CI 1,33–1,43) y pacientes tratados con paroxetina, desvenlafaxina, venlafaxina y duloxetina. Por otro lado, vortioxetina y agomelatina se asociaron con el menor riesgo de notificar un síndrome de abstinencia.

Dentro de los antidepresivos de semivida corta (≤ 24 h) se incluyeron: paroxetina, fluvoxamina, duloxetina, venlafaxina, milnacipran, desvenlafaxina, reboxetina, mianserina y agomelatina. Los antidepresivos de semivida larga (> 24 h) fueron: citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, mirtazapina y vortioxetina. (Quilichini JB, et al. *J Affect Disord.* 2022, 297:189-193).

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Vacuna de ARNm contra la COVID-19 – Spikevax®) – Síndrome de extravasación capilar	Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax.
El PRAC no encuentra relación entre las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty® y Spikevax®) y la amenorrea	El PRAC ha evaluado todos los datos disponibles, incluida la revisión de la literatura y los casos de amenorrea notificados a EudraVigilance después de la administración de Comirnaty® y Spikevax® y ha concluido que no hay evidencia suficiente para establecer una asociación causal entre estas vacunas y la amenorrea.
El PRAC continua evaluado los casos de sangrado menstrual abundante con las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Comirnaty® y Spikevax®).	El PRAC continua con la evaluación de esta señal de seguridad y ha solicitado a los titulares de autorización de comercialización una revisión acumulada actualizada de los casos de sangrado menstrual abundante, caracterizados por un aumento del volumen y/o duración de los períodos menstruales asociados con estas vacunas.
Alemtuzumab – Vitiligo	Se ha descrito vitiligo como «poco frecuente» (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) con alemtuzumab.

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

[Notificación de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Global](#)

[Medikamentuek ustez erangindako kontrako erreakzioak Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

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.eus



Osakidetza

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

BULETINA

Berrogeita hamabosgarren zenbakia. 2022ko uztaila Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintako Unitatea

AURKIBIDEA

1. MEDIKAMENTUEN KONTRAKO ERREAKZIOAK (MKE) JAKINARAZTEA OSABIDE GLOBALETIK. MKE ALERTEN MODULUA EGUNERATZEA

2. MEDIKAMENTUEI BURUZKO OHARRAK

- PRESIO ARTERIALERAKO MEDIKAMENTUAK AIEE-EKIN BATERA HARTZEAK GILTZURRUN-PORROT AKUTUA ERAGIN DEZAKE
- PPI-AK LUZAROAN ERABILTZEA ETA II MOTAKO DIABETESA GARATZEKO ARRISKUA
- BISFOSFONATOEN BIDEZKO TERAPIARI ONURA ATERATZEKO DENBORA BALIOESTEA
- ERRENINA/ANGIOTENTSINA/ALDOSTERONA SISTEMAREN INHIBITZAILEAK ETA PANKREATITIS AKUTUA
- ABSTINENTZIA-SINDROMEAK ETA ANTIDEPRESIBOAK

3. FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

MEDIKAMENTUEN KONTRAKO ERREAKZIOAK (MKE) JAKINARAZTEA OSABIDE GLOBALETIK. MKE ALERTEN MODULUA EGUNERATZEA

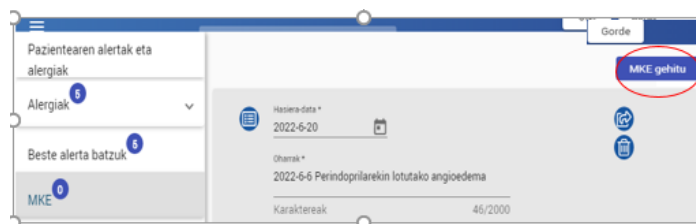
Duela gutxi, MKEak jakinarazteko alerten modulua eguneratu da.

Urratsak gogoratuko ditugu:


1. Lehenik, botoi hau sakatu behar da:

MKE gehitu

2. **Oharrak** atalean, kontrako erreakzioa zein egunetan hasi den erregistratu beharko da (2022/06/06; besterik adierazi ezean, erregistroaren data agertuko litzateke:




2022/06/14), ondorioaren deskribapenarekin batera. Ondoren, sakatu Gorde (goian, eskuinean).

3. MKEa Farmakozainketako Unitateari jakinarazteko,  botoia sakatu behar da.

4. Orduan, 3 taula zabalduko dira: Historia farmakoterapeutikoa (HFT), Beste produktu batzuk eta Erreakzioa.

HFTan, susmagarritzat jotzen den medikamentuaren laukitxoa markatu behar da.

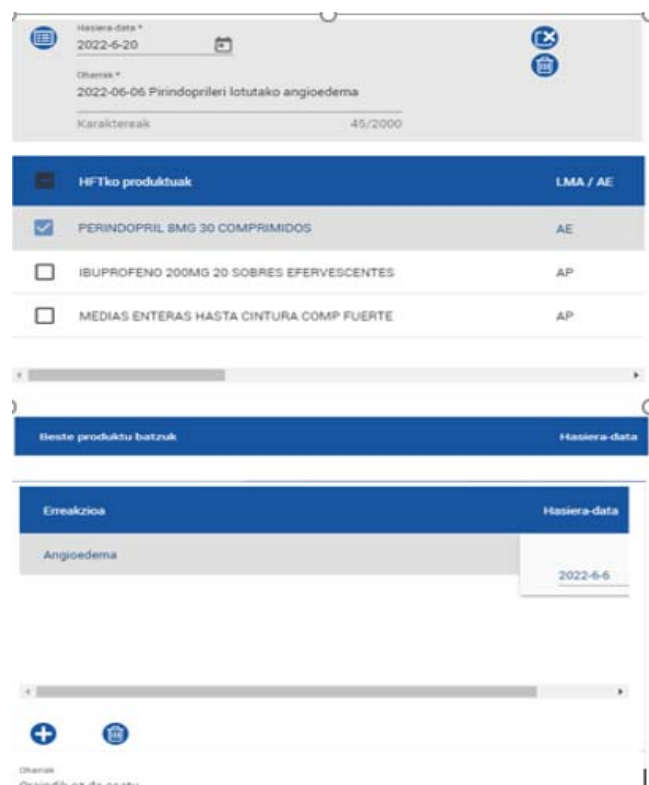
Beste produktu batzuen taulan,  sakatuta, HFTan ez dauden beste medikamentu batzuk adieraz daitezke.

5. Erreakzioaren taulan, ondorioak deskribatu eta hasiera-data idatzi behar da. MKE bat baino gehiago badago, berriro sakatu behar da  botoia.

GARRANTZITSUA: Jakinarazpen-fitxa osorik egoteko, hau adierazi behar da:

- Kontrako erreakzioa eragin duen medikamentu bat HFTan, edo medikamenturen bat idatzi Beste produktu batzuen taulan.
- Kontrako erreakzio bat edo batzuk.

MKE-AREN JAKINARAZPENA AMAITZEKO, **GORDE BO-TOIA SAKATU BEHAR DA** (goian, eskuinean)



MEDIKAMENTUEI BURUZKO OHARRAK

PRESIO ARTERIALERAKO MEDIKAMENTUAK AIEE-EKIN BATERA HARTZEAK GILTZURRUN-PORROT AKUTUA ERAGIN DEZAKE

Argitalpen berri batek baieztatu duenez (*Leete J, et al. Math Biosci. 2022;347:108809*), diuretiko bat + errenina/angiotentsina sistemaren inhibitzaile (EASI) bat + antiinflamatorio ez esteroideo (AIEE) bat batera hartzeak giltzurrun-hutsegite akutua (GHA) garatzeko arriskua handitu dezake paziente hipertentsiboetan. Fenomeno horri **“triple whammy”** esaten zaio. Diuretikoak eta EASren inhibitzaileak, hala nola angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) edo angiotentsinaren hartzailearen antagonistak (ARA II), askotan batera errezetaten dira hipertentsioa tratatzeko; eta AIEE batzuk, ibuprofenoa kasu, errezetarik gabe eskura daitezke. Horregatik, ohikoa da tratamenduetan hiru farmakoak batera hartzea. Aurretik egindako ikerketa batean (*Lapi F, et al. BMJ. 2013;346:e8525*), ikusi zen konbinazio hirukoitz horrek % 31 handitzen zuela GHA garatzeko arriskua, diuretikoak eta AEBIak bakarrik hartzearekin alderatuta.

Gaur egungo ikerketak, zeinak eredu konputazionalak erabiltzen baititu, konbinazio hirukoitz horren efektuarekin lotutako arrisku-faktoreak ere aztertzen ditu, eta hau iradokitzen du: **ur gutxi edateak, erantzun miogenikoak** (alegia, odol-fluxuari eusteko presio arteriala aldatzen denean arteriek eta arteriolek ematen duten erantzun erreflexua) eta **farmakoekiko sentikortasunak** *triple whammy*arekin lotutako GHA garatzera

eraman ditzakete hipertentsio arteriala duten pazienteak. Tratamendu hirukoitzean, erantzun miogenikoak ohi baino zeregin garrantzitsuagoa betetzen du glomerulu-iragazketaren erritmoa (GIE) erregulatzeko prozesuan. Uste denez, erantzun miogeniko aldatua duten pertsonak bereziki sentikorrak izan daitezke *triple whammy*arekin lotutako GHArekiko. Gainera, medikamentuekiko sentikortasuna handitzea edo ur gutxi edatea faktore hartaratzailak izan daitezke.

Egileen arabera, arrisku-faktore gehigarriak izan ezean, ez da hauteman GHA garatzeko arrisku handia izateko zantzurik, angiotentsinaren entzima bihurtzailearen (AEB) inhibitzaile bat eta AIEE bat konbinatzean. Aldiz, AEBren inhibitzaile bat, diuretiko bat eta AIEE bat konbinatzen direnean, aldi berean eteten dira presio arteriala erregulatzeko mekanismo kritikoak eta glomerulu-iragazketaren erritmoa (GIE). Ereduaren arabera, paziente guztietan, tratamendu hirukoitzak gehiago murrizten du GIEa, tratamendu sinpleek edo bikoitzek baino. Hala ere, paziente guztietan gerru-bolumena eta GIEa ez dira GHA eragiteko bezain beste gutxitzen. Horregatik garatzen du GHA pazienteen frakzio batek bakarrik tratamendu hirukoitzaren ondoren. Beraz, ikertzaileen iritziz, paziente hipertentsiboek tratamendu hirukoitza jasan dezakete, gaizkitze-faktore horiek ez badaude.

Protoi-ponparen inhibitzaileek (PPI) mukosa gastrikoko zelula parietaletan dagoen H⁺/K-ATPasa inhibituz jarduten dute; horrela, zelula gastrikoek sekrezio azidoa jariatzea eragozten da. Gaur egun, aukerako tratamendua dira zenbait afekzioetan, hala nola errefluxu gastroesofagikoan, Barretten hestegorrian edo ultzera peptikoan. Gainera, AIEEen bidezko terapiarekin ere konbinatzen dira, urdailhesteetako odoljarioak prebenitzeko. PPIak eraginkorrak direnez eta haien generikoak merkaturatu dituztenez, kontsumoa areagotu da, munduan gehien erabiltzen diren hamar farmakoetako bat bihurtzeraino.

PPIek azidotasan gastrikoan eragiten duten murrizketatik abiatuta, eta gizakiekin egindako zenbait azterlanetan ikusienez intsulina-jarioak gora egiten duela hipergastrinemia moderatuarekin, atzera begirako kohorteen behaketako azterketa bat egin zen ebaluatzeko ea PPIek II motako diabetesa garatzeko arriskua murrizten ote zuten. Azterketa horrek erakutsi zuenez, gaixotasun gastrointestinal altua izanda PPIen bidez tratatutako pazienteetan, % 20 txikiagoa zen II motako diabetesa garatzeko arriskua [Lin HC, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95:e4195].

Geroago, defendatu da PPIen erabilerak II motako diabetesa garatzeko arriskua areagotu lezakeela zenbait mekanismoren bidez; hala nola, hesteetako mikrobiotaren nahasmendua, hipomagnesemia, I intsulinarekin antzeko hazkunde-faktorearen murrizketa edo pregnanoaren X hartzailearen aktibazioa.

2021eko urrian, hiru kohorte-azterketa biltzen zituen meta-analisi bat argitaratu zen (244.439 parte-hartzaile guztira). Meta-analisi horrek ez zuen lotura estatistikoki esanguratsurik aurkitu PPIen erabileraren eta II motako diabetesa garatzeko arriskuaren artean; hala ere, egileek aitortu zuten ez zegoela ebidentzia nahikorik, gabezia metodologikoak eta heterogeneotasun-maila altua zirela-eta (Peng CC, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021, 106:3354-3366).

Duela gutxi, bi behaketa-azterketa argitaratu dira, eta biek erlazioan dituzte bai PPIen erabilera luzea eta erregularra eta bai administratutako dosia II motako diabetesa garatzeko arrisku handiagoarekin. Lehenengoa Herbehereetan egindako kohorte-azterketa bat da, eta 45 urtetik gorako 10.696 pertsonaren datuak bildu zituen. Subjektuak hiru kohortetan banatu ziren, eta kanpoan utzi ziren azterketa hasi zenean diabetesa zutenak edo PPIen bidezko tratamendua jasotzen ari zirenak. Datuak elkarrizketa per-

sonalen bidez zein datu-baseen bidez lortu ziren, eta tratamenduarekiko atxikidura kontuan hartu zen farmakoarekiko esposizioan. Halaber, magnesio-mailekin eta glukosaren homeostasiarekin lotutako biomarkatzaileak aztertu zituzten, lotura hori justifika zezaketen mekanismoak ikeritzeko. Egileek ondorioztatu zuten diabetesa garatzeko arriskua handitu egiten dela PPIen dosia handitu ahala (HR 1,88, % 95eko KT 1,29-2,75) eta tratamenduaren iraupena luzatu ahala (HZ 1,49, % 95eko KT 1,14-1,95). Doikuntzak egin ostean ere (hauen arabera: gorputz-masaren indizea, hipertentsioa, erretzeko ohitura, alkohol-kontsumoa, jarduera fisikoa eta hezkuntza-maila), arriskua areagotu egin zen (HR 1,69, % 95eko KT 1,36-2,10). Gainera, egileek aurkitu zuten ezen hipomagnesemia eta I motako glukagoiaren antzeko peptidoa lagungarri izan zitezkeela deseregulazio gluzemikorako (Czarniak P, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2022, 88:2718-2726).

Bigarren ikerketa, berriz, Italian egin zen, eta kohorte batean habiaratutako kasuen eta kontrolen azterketa bat da. Ikerketa horretan, PPIekiko esposizioa aztertu zen, iraupena eta tratamenduarekiko atxikidura ardatz hartuta eta osasun-zerbitzu nazionalaren datu-baseetatik biztanleria orokorrari buruz ateratako datuak erabili. 2010 eta 2015 artean PPIen bidezko tratamendua hasi zuten 40 urtetik gorako 777.420 paziente hautatu ziren, eta jarraipena egin zitzairen harik eta diabetesa garatu arte, hil arte, emigratu arte edo 2020/08/31ra arte. Arriskuaren zenbatespena hauen arabera doitu zen: tratamenduaren iraupena, tratamendu konkomitanteak, aurretiko ospitaleratzeak eta PPI mota. Emaizten azterketa geruzatua ere egin zen, adina, sexua eta egoera klinikoa kontuan izanda. Ikerketak ondorioztatu zuenez, PPIak erabiltzeagatik diabetesa garatzeko arriskua bereziki areagotzen da bi urtetik gorako esposizioetan, pertsona gazteen artean (40-65 urte) (OR 1,74, % 95eko KT 1,62-1,86) eta egoera kliniko konplexua duten pazienteen artean (OR 2,47, % 95eko KT, 2,08-2,93). Gainera, aztertutako PPI bakoitzari lotutako arriskua antzekoa izan zen, eta, beraz, iradoki zen klase-efektua izan zitekeela (Ciardullo S, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022, dgac231).

Aurkikuntza horiek baieztatuz gero, ondorio garrantzitsuak izan litzake osasun publikoan zein praktika klinikoan, kontuan izanda paziente askok jasotzen dutela PPIen bidezko tratamendua, eta diabetesak eragina duela konplikazio mikro eta makro baskularrekin lotutako gaixotze-tasan eta heriotza-tasan.

BISFOSFONATOEN BIDEZKO TERAPIARI ONURA ATERATZEKO DENBORA BALIOESTEA

Osteoporosia tratatzeko bisfosfonatoak erabiltzen hasteko erabaki klinikoa hartu aurretik, ongi neurtu behar dira tratamenduak epe laburrera dituen kontrako efektuak (esaterako, narritadura gastroesofagikoa edo min muskulu-eskeletiko bizia) eta epe luzeko onurak (alegia, hausturak izateko aukerak murriztea). Berriki, 10 saiakuntza klinikoko meta-analisi bat argitaratu da. Osteoporosi-diagnostikoa duten 23.384 emakume postme-

nopausikoren datuak biltzen zituen (osteoporosi deritzo ornoetako haustura bat edo hezurretan T-Score \leq 2,50 balioko dentsitate minerala izateari), eta hau zuen xede: bisfosfonatoen bidezko tratamenduari onura ateratzeko behar den denbora zenbatestea, ornoetakoak ez diren hausturak eta bestelako hausturak prebenitze aldera. Alendronatoa, errisedronatoa eta zoledronatoa izan ziren ikerketan sartutako bisfosfonatoak.

Hau izan zen aldagai nagusia: zenbat denbora behar zen arriskuaren murrizketa absolutuko (AMA) 3 atalasetara (0,002, 0,005 eta 0,010) iristeko, ornoetakoa ez den lehen haustura prebenitze aldera. Bigarren mailako aldagaiak, berriz, hauek: zenbat denbora behar zen arriskua murrizteko 4 atalasetara (0,001, 0,002, 0,005 eta 0,010) iristeko, aldakaren lehen haustura, ornoetako lehen haustura klinikoa eta edozein haustura kliniko prebenitze aldera. Pazienteen adina 63 urtetik 74 urtera bitartekoa zen batez beste, eta 12 hilabetetik 4 urtera arteko jarraipena egin zitzaien.

Egileek ikusi dute bisfosfonatoen bidezko tratamendua 12,4 hilabetez jaso behar dela ornoetakoa ez den haustura bat prebenitzeko, osteoporosia duten 100 emakume (0,010eko AMA). Gainera, osteoporosia duten 200 emakume postmenopausikok (0,005eko AMA) 20,3 hilabetez jaso beharko lukete bisfosfonatoen bidezko terapia aldakaren haustura bat prebenitzeko; 12,1 hilabetez, berriz, ornoetako haustura kliniko bat prebenitzeko, eta 7,7 hilabetez edozein haustura kliniko prebenitzeko. (*Deardorff WJ, et al. JAMA Intern Med. 2022, 182:33-41*).

ERRENINA/ANGIOTENTSINA/ALDOSTERONA SISTEMAREN INHIBITZAILEAK ETA PANKREATITIS AKUTUA

Errenina/angiotentsina/aldosterona sistemaren inhibitzaileak —bereziki, angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzaileak (AEBI) eta II angiotentsinaren hartzaileen antagonistak (ARA II)— lehen lerro gisa erabiltzen dira hipertentsio arterialaren tratamenduan.

AEBlak eta ARA-IIak pankreatitis-arriskua handitzearekin lotu izan dira; hala ere, lotura horren ebidentzia mugatuta dago behaketako azterketa gutxi batzuetara —gabezia metodologiko nabarmenak dituzte, gainera— eta kasuen argitalpena. Duela gutxi, populazioaren kohorte-azterketa bat argitaratu da; haren helburua zen ikertzea ea loturarik dagoen AEBlen eta ARA-IIen eta pankreatitis akutua artean, kalzioaren antagonista dihidropiridinikoekin (KAd) alderatuta. Erresuma Batuko CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) datu-basean egin zen azterketa.

AEBlak pankreatitis akutua izateko arrisku handiagoarekin lotu ziren, KAd-ekin alderatuta (64,3 vs 45,2 100.000 pertso-

nako eta urteko, hurrenez hurren; HR 1,45, % 95eko KT 1,15 – 1,83). Arriskua handiagoa izan zen 12-24 hilabete arteko tratamenduetan. Tratamenduan 2 eta 5 urte eman ondoren kaltea eragiteko beharrezko kopurua 2.438 eta 1.019 izan zen, hurrenez hurren. Bestalde, ARA-IIak ez ziren lotu arrisku horrekin, KAd-ekin alderatuta (40,1 vs 47,6 100.000 pertsonako eta urteko, hurrenez hurren; HR 0,88, % 95eko KT 0,60 – 1,31).

Oro har, pankreatitisaren eta AEBlen arteko lotura orekatu egin behar da pankreatitis akutua duten pazienteen hilkortasun txikiarekin eta AEBlak hipertentsioaren tratamenduan dituzten onura kliniko ezagunekin. Azterketa honen arabera, kaltea eragiteko behar den kopurua handia da, eta pankreatitis akutua izateko arriskua, berriz, gutxi areagotzen da. Nolanahi ere, klinikoek jakin behar dute lotura hori egon daitekeela, prebalentzia handia baita eta farmako horiek denbora luzez hartzen baitira hipertentsioa tratatzeko. (*Rouette J, et al. Drug Saf. 2022, 45:65-74*)

ABSTINENTZIA-SINDROMEAK ETA ANTIDEPRESIBOAK

Azterlan askok defendatu dute abstinentzia-sindromea agertzen dela, sintoma fisiko eta psikiatrikoekin, antidepressiboak hartzeari uzten zaionean edo haien dosia murrizten denean. Berrikuspen sistematiko batek azaldu duenez, sindrome horrek tratatutako pazienteen % 56ri eragingo lioke batez beste, eta % 46k sintoma larriak izango lituzke (*Davies J, et al. Addict Behav. 2019, 97:111-121*).

OMEren farmakozainketako datu-basean (VigiBase®) egindako azterlan batean, erdibizitza laburreko antidepressiboekin tratatutako pazienteetan abstinentzia-sindromea jakinarazteko arriskua alderatu zen erdibizitza luzeko antidepressiboekin tratatutako pazienteenarekin; eta ondorioztatu zen erdibizitza laburreko antidepressiboak hartuta abstinentzia-sindromea jakinarazteko arrisku handiagoa zegoela

(ROR 5,38; % 95eko KT 5,16–5,61). Gainera, arriskua handiagoa zen 18-44 urte bitarteko pazienteetan (ROR 6,88; % 95eko KT 6,17 – 7,62), emakumeetan (ROR 1,38; % 95eko KT 1,33 – 1,43) eta paroxetina, desbenlafaxina, benlafaxina eta duloxetinarekin tratatutako pazienteetan. Bortioxetina eta agomelatina, berriz, abstinentzia-sindromea jakinarazteko arrisku txikiagoarekin lotu ziren.

Erdibizitza laburreko antidepressiboen barruan (≤ 24 ordu), hauek sartu ziren: paroxetina, fluboxamina, duloxetina, benlafaxina, milnaziprana, desbenlafaxina, erreboxetina, miantserina eta agomelatina. Erdibizitza luzeko antidepressiboak (> 24 ordu) hauek izan ziren: zitaloprama, eszitaloprama, sertralina, fluoxetina, mirtazapina eta bortioxetina. (*Quilichini JB, et al. J Affect Disord. 2022, 297:189-193*).

FITXA TEKNIKOAK EGUNERATZEA, SEGURTASUN-ARRAZOIAK DIRELA-ETA. PRAC-EN GOMENDIOAK

Segurtasun-seinaleak aintzat hartuta, medikamentu jakin batzuen fitxa teknikoak eguneratu dira, hala gomendatuta medikamentuen Europako Agentziaren PRACek (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Hemen kontsulta daiteke zerrenda osoa:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

<p>COVID-19aren aurkako RNAm txertoa – Spikevax®) – Estrabasazio kapilarraren sindromea</p>	<p>Estrabasazio kapilarraren sindromearen gaizkiagotze-kasu batzuk jakinarazi dira Spikevax txertoa jarri ondorengo lehen egunetan.</p>
<p>PRACek ez du loturik aurkitu COVID-19aren aurkako RNAm txertoen (Comirnaty® eta Spikevax®) eta amenorrearen artean</p>	<p>Eskura dauden datu guztiak ebaluatu ditu PRACek, barne hartuta literaturaren berrikuspena eta Comirnaty® eta Spikevax® administratu ondoren EudraVigilanceri jakinarazitako amenorreakasuak, eta ondorioztatu du ez dagoela ebidentzia nahikorik txerto horien eta amenorrearen arteko asoziazio kausala ezartzeko.</p>
<p>COVID-19aren aurkako RNAm txertoek (Comirnaty® eta Spikevax®) eragindako odoljariorik menstrual ugariko kasuak ebaluatzen jarraitzen du PRACek</p>	<p>PRACek segurtasun-seinale hori ebaluatzen jarraitzen du, eta txertoak merkaturatzeko baimena duten titularrei eskatu die odoljariorik menstrual ugariko kasuen berrikuspen metatu eguneratua egiteko. Aipatutako txertoekin lotuta menstruazioen bolumena eta/edo iraupena handitzea dute bereizgarri kasu horiek.</p>
<p>Alemtuzumaba – Bitiligoa</p>	<p>Alemtuzumabarekin lotuta, bitiligoa deskribatu da, ohikoak ez diren kontrako efektuen artean (100 pertsonatik bati eragin diezaioke).</p>

RAM ALERTEN ERREGISTROA OSABIDE GLOBALEN

Osabide Globaren sendagaien ondorio kaltegarriak erregistratu eta jakinarazteko prozeduraren azalpen-bideetarako estekak hauek dira:

[Notificación de sospechas de las reacciones adversas a medicamentos a través de Osabide Global](#)

[Medikamentuek ustez eragindako kontrako erreakzioak Osabide Globalen bidez jakinaraztea](#)

Kontsultak egin edo txartelak eskatu nahi badituzu edo denborarik ez baduzu horiek betetzeko, telefonoz edo posta elektronikoz jakinaraz diezaiokezu **FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA**ri.

Telefonoa: 94 400 7070 • Faxa: 94 400 7103

Helbide elektronikoa: farmacovigilancia@osakidetza.eus



Osakidetza

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia

Argitalpen Batzordea: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.
Buletin honen idazketan partaide izan da Itziar Albizua, Farmakozainketako Unitatea indartzen diharduen farmazialaria.
Lege-gordailua: BI-2154-07

ANEXO III
Artículos en revistas

García M, Albizua-Madariaga I, Lertxundi U, Aguirre C. Subacute thyroiditis and COVID-19 vaccines: a case/non-case study. *Endocrine*. 2022;77(3):480-485. doi: 10.1007/s12020-022-03101-z.



Subacute thyroiditis and COVID-19 vaccines: a case/non-case study

Montserrat García¹ · Itziar Albizua-Madariaga² · Unax Lertxundi³ · Carmelo Aguirre^{1,4}

Received: 14 March 2022 / Accepted: 27 May 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Purpose Some case reports have suggested a possible association between COVID-19 vaccines and subacute thyroiditis (SAT), however, to our knowledge, no study has analyzed this possible relationship. This study aimed to analyze whether a disproportionate number of cases of SAT were reported in the EudraVigilance database for four COVID-19 vaccines (BNT162b2, mRNA-1273 ChAdOx1-S or Ad26.COV2.S).

Methods A case/non-case study was conducted to assess the association between SAT and COVID-19 vaccines, calculating the reporting odds ratios (RORs) up to December 2, 2021. Cases were selected using the preferred term ‘subacute thyroiditis’. First, cases involving COVID-19 vaccines were compared with those involving all other drugs. Secondly, the RORs for COVID-19 vaccines compared with other viral vaccines (overall and influenza vaccines only) were obtained.

Results Until December 2, 2021, of 1,221,582 spontaneous cases of adverse reactions with the four vaccines, we found 162 SAT cases: BNT162b2 ($n = 103$), mRNA-1273 ($n = 27$), ChAdOx1-S ($n = 31$) and Ad26.COV2.S ($n = 1$). SAT cases were found to be reported more frequently in association with BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines than with other drugs. Moreover, we found a signal of disproportionate reporting for SAT with BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines comparing with other viral vaccines (BNT162b2 ROR 3.58, 95% CI 1.92–6.66; mRNA-1273 ROR 3.44, 95% CI 1.71–6.94). However, this association was absent when these COVID-19 vaccines were compared with influenza vaccines.

Conclusions In EudraVigilance, SAT is relatively more frequently reported in association with mRNA COVID-19 vaccines than with other viral vaccines. Well designed observational studies are needed to confirm these results.

Keywords Subacute thyroiditis · COVID-19 vaccines · Pharmacovigilance · Disproportionality · EudraVigilance

Introduction

Subacute thyroiditis (SAT), also known as De Quervain’s thyroiditis or granulomatous thyroiditis, is a self-limiting

inflammatory disease of the thyroid gland associated with pain in the thyroid area and symptoms of hyperthyroidism. The disease should not be overlooked, since the associated thyrotoxicosis can aggravate the course of concomitant disorders (e.g., respiratory distress, diabetes mellitus), leading to multiple organ failure in extreme cases [1, 2]. Moreover, long-term sequelae, such as permanent hypothyroidism, have also been reported.

In the US, between 1970 and 1997, the incidence of SAT was around 12.1 cases per 100,000/year, with a higher incidence amongst women than men (19.1 and 4.1 per 100,000/year, respectively) [3]. SAT is presumed to be caused by a viral infection or a post-viral inflammatory process. Most patients have a history of upper respiratory tract infection prior to the onset of thyroiditis (usually 2–8 weeks before). Many viruses, such as Coxsackievirus, mumps, measles, influenza, and adenovirus have been described as being causative agents of SAT [4]. Cases of SAT have also been reported following COVID-19 [5]. SAT has also been associated with administration of the influenza vaccine [6].

✉ Montserrat García
farmacovigilancia@osakidetza.eus

¹ Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barrio Labeaga 46 A, Galdakao 48960, Spain

² Osakidetza Basque Health Service, Galdakao-Usansolo Hospital, Basque Country Pharmacovigilance Unit, Galdakao, Bizkaia, Spain

³ Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba Mental Health Network, Araba Psychiatric Hospital, Pharmacy Service, Gasteiz, Alava, Spain

⁴ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain

A number of vaccines have been developed in response to the coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) pandemic. These vaccines have been produced with unprecedented speed using a variety of technologies. In order to allow for rapid evaluation of safety signals, active vaccine safety surveillance systems are essential. EudraVigilance, the centralized European database of suspected adverse reactions to medicinal products (including vaccines), is regularly used to identify possible safety signals. Unsurprisingly, with the roll-out of COVID-19 vaccination campaigns, new adverse events have emerged as vaccination rates increase.

Subacute thyroiditis is not mentioned in the Summary of Product Characteristics of COVID-19 vaccine brands. However, several cases of SAT have recently been reported following exposure to mRNA-based COVID-19 vaccines [7, 8], adenovirus-vectored vaccines [9], and inactivated virus vaccines [10]. In order to validate this possible safety signal, this study uses the European pharmacovigilance database (EudraVigilance) to analyze the potential disproportionality in reported cases of SAT associated with four COVID-19 vaccines,—namely BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1-S (Oxford/AstraZeneca), and Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson's Janssen)—and to describe the characteristics of these cases.

Material and methods

We selected spontaneous reports of subacute thyroiditis recorded in EudraVigilance up to December 2, 2021, in which the involvement of BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1-S, or Ad26.COV2.S vaccines was suspected.

For each individual case safety report, we retrieved demographic and clinical characteristics of the case and the country reporting it. We also retrieved information on adverse reaction (seriousness, start date of reaction and outcome). In addition, we evaluated the temporal and biological plausibility, taking into account the demographic and clinical characteristics of the case and the time to onset or TTO (time from the drug administration start date to the reaction start date, in days). Cases considered not to be sufficiently informative after careful evaluation were excluded.

A case/non-case analysis was performed to evaluate the association between exposure to COVID-19 vaccines and subacute thyroiditis. Cases were identified using the following preferred term (from the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, version 23.0): “subacute thyroiditis”. The non-cases used as controls included all other adverse drug reaction reports recorded in EudraVigilance for the same period. Exposure was defined as being exposure to the administration of the vaccines of interest (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1-S, or Ad26.COV2.S) among cases and non-cases.

The case/non-case analysis calculated reporting odds ratios (RORs) and their 95% confidence Intervals (CIs) as a measure of disproportionality between a drug and a particular adverse drug reaction. The ROR was calculated using a two-by-two table, $ROR = ad/cb$ (where a = exposed cases; b = exposed noncases; c = nonexposed cases; and d = nonexposed non-cases). As per European Medicines Agency recommendations, a signal of disproportionate reporting is identified when the following conditions are met: the lower bound of the 95% CI of the ROR is >1 , the number of individual cases is ≥ 3 . Litigation cases are excluded, and subgrouping is used by geographical region of reporting (North America, Europe, Japan, rest of Asia, rest of the world) [11]. Thus, in EudraVigilance a drug-event combination is a signal of disproportionate reporting if the lower bound of the 95% CI of the ROR is above 1 in one region and the number of individual cases is ≥ 3 in the same region.

We performed analyses comparing BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1-S, and Ad26.COV2.S vaccines with all other drugs listed in the entire EudraVigilance database. Subsequently, we also obtained the ROR of these COVID-19 vaccines compared with other viral vaccines (overall and restricted to influenza vaccines). For this purpose, viral vaccines were defined as being any drug from the J07B group (excluding COVID-19 vaccines) and influenza vaccines as being any drug from the J07BB group in the Anatomical Therapeutic Chemical classification system. Data management and statistical analysis were performed using software package SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, New York).

Results

Descriptive data

During the study period, an estimated 627,500,000 doses of COVID-19 vaccines from BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1-S, and Ad26.COV2.S were administered in the European Union/European Economic Area [12], and 1,221,582 spontaneous cases of adverse reactions were registered in EudraVigilance for these vaccines. Of these, 174 were subacute thyroiditis: 110 with BNT162b2, 30 with mRNA-1273, 32 with ChAdOx1-S and 2 with Ad26.COV2.S.

Twelve cases were excluded due to duplication, insufficient information or co-occurrence of SAT and autoimmune thyroiditis, leaving 162 cases: 103 with BNT162b2, 27 with mRNA-1273, 31 with ChAdOx1-S, and 1 with Ad26.COV2.S. Taking into account the number of COVID-19 vaccine doses administered and the number of SAT cases reported in the study period, the SAT reporting rate was 0.3 cases per 1 million doses administered.

The general characteristics of the cases are summarized in Table 1. Of the 162 patients, 120 (74.1%) were female.

Table 1 General characteristics of cases of subacute thyroiditis associated with COVID-19 vaccines in EudraVigilance

	BNT162b2 (<i>n</i> = 103)	mRNA-1273 (<i>n</i> = 27)	ChAdOx1-S (<i>n</i> = 31)	Ad26.COVS.2.S (<i>n</i> = 1)	All cases (<i>n</i> = 162)
Sex (<i>n</i> , %)					
Female	72 (69.9)	21 (77.8)	26 (83.9)	1 (100)	120 (74.1)
Male	31 (30.1)	6 (22.2)	5 (16.1)		42 (25.9)
Median age (years) (range)	47 (27–86)	42 (18–65)	50,5 (34–73)	29	48 (18–86)
Dose (<i>n</i> , %)					
1st	37 (35.9)	7 (25.9)	14 (45.2)	1 (100)	59 (36.4)
2nd	37 (35.9)	15 (55.6)	3 (9.6)	0	55 (34)
3rd	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.6)
Unknown	28 (27.2)	5 (18.5)	14 (45.2)	0	47 (29)
Median TTO (days) (range)	12 (1–87)	7 (1–42)	10 (1–72)	7	10,5 (1–87)
Serious (<i>n</i> , %)	70 (68)	16 (59.3)	18 (58)	1 (100)	105 (64.8)
Outcome (<i>n</i> , %)					
Recovered	17 (16.5)	6 (22.2)	7 (22.5)	0	30 (18.5)
Recovering	25 (24.3)	10 (37.1)	8 (25.8)	0	43 (26.6)
Not recovered	50 (48.5)	5 (18.5)	14 (45.2)	1 (100)	70 (43.3)
Recovered with sequelae	1 (1)	0	0	0	1 (0.6)
Unknown	10 (9.7)	6 (22.2)	2 (6.5)	0	18 (11.1)
Region (<i>n</i> , %)					
Europe	84 (81.6)	21 (72.8)	31 (100)	1 (100)	137 (84.6)
United States of America	15 (14.6)	4 (14.8)	0	0	19 (11.7)
Japan	4 (3.9)	2 (7.4)	0	0	6 (3.7)

TTO time to onset

Two patients had a history of autoimmune thyroiditis. The median age was 48 years (18–86) and the median TTO until the appearance of SAT was 10.5 days (range 1–87 days). In 59 (36.4%) cases, the SAT occurred after the first dose, in 55 (34%) after the second dose, and in one after the third dose; for the other 47 cases (29%), no information was provided. The median TTO was 10 days following the first dose, as compared to a median TTO of 18.5 days after the second dose. At the time of the report, 70 (43.3%) of the patients had not recovered. In 56 cases (34.6%) the SAT occurred in spring, 41 (25.3%) in summer, 29 (17.9%) in winter, 3 (1.9%) in autumn. In 33 (20.4%) cases, the season was unknown.

One hundred five cases (64.8%) were classified as being severe according to EU criteria, with most of these being classified as medically important conditions (*n* = 72, 68.6%). Other criteria included causing hospitalization (*n* = 28, 26.7%) and being disabling (*n* = 5, 4.8%). Of the 28 cases requiring hospitalization, detailed information indicating the cause of hospitalization was only available for nine. In general, these relate to the persistence of symptoms and signs during the hyperthyroid phase: tachycardia, palpitations, persistent hyperthermia with inflammatory syndrome of undetermined origin, exacerbation of SAT with corticosteroid de-escalation, weight loss (7 kg in 1 month) and very high inflammatory markers. One patient received

concomitant eculizumab and two patients received tamoxifen. At time of diagnosis, one patient had influenza-like symptoms, and another had an upper respiratory tract infection. In 21 patients, Covid-19 PCR testing proved negative and for 141 cases, no information was provided.

One patient experienced the SAT around three weeks after the first dose with the ChAdOx1-S vaccine and the symptoms reappeared two weeks after the second dose (positive rechallenge).

Disproportionality analysis

In EudraVigilance, BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines met the criteria for generating a signal of disproportionate reporting, suggesting that the number of cases is disproportionate—i.e., that this adverse event (subacute thyroiditis) is reported relatively more frequently in association with these COVID-19 vaccines than with other medicinal products. The association was strongest for BNT162b2, *n* = 103; ROR (95% CI) = 5.30 (4.23–6.65). There was also a signal of disproportionate reporting for SAT with BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines as compared to other viral vaccines [BNT162b2 ROR 3.58, 95% CI (1.92–6.66) and mRNA-1273 ROR 3.44, 95% CI (1.71–6.94)], while no such signal was detected for the ChAdOx1-S vaccine [ROR 1.56, 95% CI (0.79–3.11)]. Moreover, no such association was found when

Table 2 RORs for COVID-19 vaccines and subacute thyroiditis in EudraVigilance

Exposure	Cases, <i>n</i>	Noncases, <i>n</i>	ROR (95% CI)
a) Compared to all other drugs			
All drugs	380	9,199,026	Reference
BNT162b2	103	602,891	5.30 (4.23–6.65)
mRNA-1273	27	164,320	4.21 (2.84–6.22)
ChAdOx1-S	31	415,022	1.88 (1.30–2.71)
b) Compared to other viral vaccines			
Other viral vaccines	11	230,293	Reference
BNT162b2	103	602,891	3.58 (1.92–6.66)
mRNA-1273	27	164,320	3.44 (1.71–6.94)
ChAdOx1-S	31	415,022	1.56 (0.79–3.11)
c) Compared to influenza vaccines			
Influenza vaccines	5	52,842	Reference
BNT162b2	103	602,891	1.81 (0.74–4.43)
mRNA-1273	27	164,320	1.74 (0.67–4.51)
ChAdOx1-S	31	415,022	0.79 (0.31–2.03)

CI confidence interval, RORs reporting odds ratios

these COVID-19 vaccines were compared with influenza vaccines (Table 2).

Discussion

The disproportionality analyses in this case/non-case study based on the EudraVigilance database finds, for the first time, a signal of disproportionate reporting between BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1-S vaccines, and SAT in an analysis of the full database. Notably, for the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines, this signal was confirmed when compared with other viral vaccines. Conversely, when compared with influenza vaccines, these COVID-19 vaccines did not display a signal for SAT.

A recent systematic review has described 51 published cases of SAT secondary to COVID-19 vaccines [13]. Almost three-quarters of the cases (74.5%) described were amongst women, and the median age was 39.5 years. Moreover, most patients in this review ($n = 33$) were vaccinated with an mRNA vaccine. The predominance of female patients is unsurprising, given that SAT has a higher incidence amongst this population [3]. In our study 120 (74.1%) of the 162 cases were in women and the median age was 48 years. In line with the results of the systematic review, our study shows that reporting of SAT with BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines was disproportionately more frequent than with other viral vaccines.

The median time to onset was 10 days after the first dose and 18.5 days after two doses. These findings do not support the existence of a dose/response relationship between these COVID-19 vaccines and SAT. Despite information about the

season was missing for around one-fifth of the reports, SAT cases did not follow any apparent seasonal trend and were distributed throughout all seasons of the year (except autumn); they therefore do not appear to be related to the peak incidence of respiratory tract infection. Moreover, although SAT was initially thought to have a seasonal incidence (higher in summer), in other case series, no significant difference was found in SAT occurrence by season [14].

In our study, an alternative possible etiology or exposure to other drugs was suspected in five cases. At the time that SAT was diagnosed, one patient had an influenza-like illness, and another was suffering from an upper respiratory tract infection. In addition, two patients were concomitantly receiving tamoxifen. Although the effect of tamoxifen on thyroid function has been the subject of debate, one study observed that tamoxifen treatment was accompanied by increases in thyroxine-binding globulin concentration levels, and secondarily in T4 concentration levels, without changes in thyroid-stimulating hormone levels [15]. Finally, another patient was concomitantly receiving eculizumab (a complement inhibitor), a drug that may increase the risk of infections, favoring the appearance of SAT.

At the same time, SAT cases have also been associated with COVID-19, with most such cases occurring in women aged under 50. The clinical features are similar to those cases resulting from other etiologies, and include neck pain, increase in inflammatory markers, and thyrotoxicosis [5, 16]. The expression of the SARS-CoV-2 receptor (angiotensin-converting enzyme 2) mRNA in follicular thyroid cells suggests that the thyroid might be a target organ of SARS-CoV-2 infection [17]. In our study, infection by the SARS-CoV-2 virus could not be ruled out, given the small number of cases for which data were available. At the same time, a systematic review of the published literature has called into question the possible relationship between COVID-19 and SAT, given that the relevant data published are low in terms of both quantity and quality and are only available as case reports and case series [18].

During the study period, the reporting rate for SAT associated with COVID-19 vaccines was very low. Nonetheless, this figure is likely to have been underestimated, given that SAT may go unnoticed by doctors due to the non-specific clinical symptoms with which it can begin and a lack of awareness of the possible association.

Several possible mechanisms by which COVID-19 vaccines might be associated with thyroid dysfunction have been advanced. First, vaccine adjuvants are used as immunogenicity-enhancing agents and are essential for directing the adaptive immune response. However, they can also trigger unwanted autoimmune reactions such as ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) [19]. Another possibility is that of cross-reactivity between viral spicule proteins produced by the vaccine and

certain antigens expressed on the surface of the thyroid follicular cell [20]. At the same time, severe COVID-19 has been associated with an uncontrolled systemic immune and inflammatory response, the so-called “cytokine storm,” which resembles (at least in part) the immune activation occurring in immune-mediated thyroid diseases. Specifically, hyperactivation of the Th1 and Th17 response in peripheral lymphocytes has been described in patients with autoimmune and drug-associated thyroiditis and increased IL-6 in destructive thyroiditis [21]. Subacute thyroiditis might be a hyperinflammatory response in the context of the cytokine storm, which could result from an excessive innate immune response against COVID-19 vaccines in genetically predisposed patients.

As in any pharmacovigilance study based on spontaneous reporting, the limitations of this study include underreporting, overreporting and reporting bias. This makes it difficult to quantify the true incidence of this event. In addition, the presence of multiple confounding factors (comorbidity), and the absence of critical data hinders a proper causality assessment for some of the cases [22]. This disproportionality analysis is therefore helpful for identifying signals of disproportionate reporting, but may not be as useful for comparing risks, given that the ROR does not quantify the risk. Despite these limitations, however, one of the strengths of our study is its extent, given the large number of individual case safety reports (9,199,406 spontaneous cases in total), which enables rare adverse events to be detected. Moreover, these statistically significant signals offer hypotheses that could be studied in future research.

On the other hand, it is worth noting that a recent systematic review found only 51 cases of SAT while our study reports three times as many. This is very probably due to the fact that not all reported cases are actually published in scientific journals.

In conclusion, the findings of our pharmacovigilance study show that SAT was disproportionately more frequently reported with BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines than other medicinal products over the entire database. Moreover, this signal of disproportionate reporting persists when the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines are compared with other viral vaccines. Still, it should be noted that the benefit of COVID-19 vaccines outweighs the potential risk associated with SAT. Moreover, future observational analytical studies will be needed to confirm these results.

Author contributions M.G., U.L.: study concepts and data acquisition; M.G., I.A., U.L., C.A.: data analysis and interpretation; The manuscript was written by M.G. and reviewed by all the authors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Consent for publication All the authors involved in this study give their consent for this article to be published in Endocrine—International Journal of Basic and Clinical Endocrinology.

Ethical approval This study was approved by the institutional review board of Galdakao-Usansolo Hospital.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

1. R.M. Ruggeri, A. Campenni, M. Siracusa, G. Frazzetto, D. Gullo, Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones* **20** (2021). <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>
2. H. Jiang, X. Chen, L. Wang, X. Qian, Y. Zhang, J. Wu, S. Shao, Subacute thyroiditis complicated with multiple organ failure: a case report. *Medicines* **101** (2022). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028710>
3. V. Fatourechi, J.P. Aniszewski, G.Z. Fatourechi, E.J. Atkinson, S. J. Jacobsen, Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88** (2003). <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021799>
4. R. Desailoud, D. Hober, Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* **6** (2009). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>
5. J. Christensen, K. O'Callaghan, H. Sinclair, K. Hawke, A. Love, K. Hajkiewicz, A.G. Stewart, Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern. Med. J.* **52** (2022). <https://doi.org/10.1111/imj.15432>
6. N.L. Bragazzi, A. Hejly, A. Watad, M. Adawi, H. Amital, Y. Shoenfeld, ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **34** (2020). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101412>
7. M. Sözen, Ö. Topaloğlu, B. Çetinarıslan, A. Selek, Z. Cantürk, E. Gezer, D. Köksalan, T. Bayraktaroğlu, COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum. Vaccin. Immunother.* **17** (2021). <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2013083>
8. M.S. Jeeyavudeen, A.W. Patrick, F.W. Gibb, A.R. Dover, COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis: an unusual suspect for de Quervain's thyroiditis. *BMJ Case Rep.* **14** (2021). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246425>
9. S.O. Oyibo, Subacute thyroiditis after receiving the adenovirus-vectored vaccine for coronavirus disease (COVID-19). *Cureus* **13** (2021). <https://doi.org/10.7759/cureus.16045>
10. E.S. Saygılı, E. Karakılıç, Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep.* **14** (2021). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244711>
11. Screening for adverse reactions in EudraVigilance. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf Accessed 9 Mar 2022.
12. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines> Accessed 1 Dec 2021
13. S. Ippolito, D. Gallo, A. Rossini, B. Patera, N. Lanzo, G.F.M. Fazzino, E. Piantanida, M.L. Tanda, SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis: insights from a systematic review. *J. Endocrinol. Investig.* **29** (2022). <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01747-0>
14. C.A. Benbassat, D. Olchovsky, G. Tsvetov, I. Shimon, Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-

- six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J. Endocrinol. Investig.* **30** (2007). <https://doi.org/10.1007/BF03347442>
15. C.C. Mamby, R.R. Love, K.E. Lee, Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **13** (1995). <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.4.854>
 16. P. Caron, Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine* **72** (2021). <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02689-y>
 17. M. Rotondi, F. Coperchini, G. Ricci, M. Denegri, L. Croce, S.T. Ngnitejeu, L. Villani, F. Magri, F. Latrofa, L. Chiovato, Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J. Endocrinol. Investig.* **44** (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>
 18. P. Trimboli, C. Cappelli, L. Croce, L. Scappaticcio, L. Chiovato, M. Rotondi, COVID-19-associated subacute thyroiditis: evidence-based data from a systematic review. *Front. Endocrinol.* **12** (2021). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707726>
 19. A. Watad, P. David, S. Brown, Y. Shoenfeld, Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants and thyroid autoimmunity. *Front. Endocrinol.* **7** (2017). <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00150>
 20. A. Vojdani, D. Kharrazian, Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immunol.* **217** (2020). <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>
 21. R.M. Ruggeri, A. Campenni, D. Deandreis, M. Siracusa, R. Tozzoli, P. Petranović Ovčariček, L. Giovanella, SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **17** (2021). <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467>
 22. M. Tobaiqy, K. MacLure, H. Elkout, D. Stewart, Thrombotic adverse events reported for Moderna, Pfizer and Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccines: comparison of occurrence and clinical outcomes in the EudraVigilance database. *Vaccines* **9** (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9111326>

Aguirre C, Palacios-Zabalza I, Ceruelo I, Txintxurreta-Albizua A, García M. Hypersensitivity reactions associated with iron isomaltoside and ferric carboxymaltose. *Eur J Intern Med.* 2022:S0953-6205(22)00421-6. doi: 10.1016/j.ejim.2022.11.030.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Letter to the Editor

Hypersensitivity reactions associated with iron isomaltoside and ferric carboxymaltose

ARTICLE INFO

Dear editor,

In 2013, the European Union (EU) ordered a review of all IV iron-containing medicines [1], and subsequently requested that a post-authorization study (EUPASS20720) be conducted to further assess safety concerns related to hypersensitivity reactions. This study analyzed 304,210 IV iron treatments, showing an incidence of anaphylaxis of between 0.4 and 0.5 per 10,000 in non-dextran IV iron treatments. However, it was unable to find differences in hypersensitivity reactions, even between dextran IV and non-dextran irons or between the various non-dextran irons [2].

Direct comparison studies between IV irons are generally small in size and their chief purpose is not to analyze hypersensitivity reactions. Two clinical trials focusing on the risk of hypophosphatemia found that among 125 patients who received iron isomaltoside, 1 (0.8%) had an hypersensitivity reaction (unilaterally swollen eyelid) as compared to 2 (1.7%) (dyspnea and swelling) among the 117 patients who received ferric carboxymaltose [3].

Indirect comparisons, such as a review of 21 clinical trials, found that among 3922 patients who received iron isomaltoside, 23 experienced a serious hypersensitivity reaction (1/171). Of the 1775 who received ferric carboxymaltose, the figure was 26 (1/68) and among the 1503 treated with iron sucrose, it was 24 (1/63) [4].

In July 2017 the Spanish Medicines Agency declared that the notification rate of serious cases of hypersensitivity for iron isomaltoside was considerably higher than for other intravenous irons [5]. In this context, we conducted a retrospective observational study of patients who received an infusion of iron isomaltoside or ferric carboxymaltose IV in our hospital (which had replaced iron isomaltoside with ferric carboxymaltose following the government warning), to verify whether the risk of hypersensitivity reactions was higher for iron isomaltoside than for ferric carboxymaltose. From January 1, 2015 to January 23, 2017, only ferric carboxymaltose was available at the hospital and from that date to June 30, 2017 only iron isomaltoside. The data source used was the information entered in the electronic medical record. All patients who received an IV iron infusion were identified by the clinical documentation service, which downloaded the texts corresponding to those infusions from the electronic medical record and sent them anonymously to the researchers, who read each patient's texts and extracted: sex, age, history, indication for iron, dose, adverse events (if any) and latency between the date of infusion and the adverse event. It

was assumed that any adverse event that had occurred after administration of iron would have been recorded in the electronic medical record. The Ring and Messmer Severity Scale Quantification of Intensity of Anaphylactoid Reaction was used to classify hypersensitivity reactions, where Grade I involves skin symptoms and mild fever reactions; Grade II measurable but not life-threatening symptoms; Grade III shock, and Grade IV cardiac and/or respiratory arrest [6].

Inclusion criteria:—Patients aged >18 years.—Hospital appointment (s) during the stated period.—Mention in the hospital's electronic medical record of any follow-up on adverse event or absence thereof, following infusion(s) of iron isomaltoside or ferric carboxymaltose, entered by a nurse and/or doctor. Exclusion criteria: Any discrepancy between hospital appointments, and narration(s) in clinical follow-up. The study was approved by the hospital's Institutional Review Board.

During the study period, 112 patients who received iron isomaltoside and 664 who received ferric carboxymaltose were identified. 55.4% and 53.5%, respectively, were female. Mean age was 70.03±17.44 years (iron isomaltoside group) as compared to 68.94±17.44 (ferric carboxymaltose group). Main diagnoses (n;%) motivating iron administration (iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose) were: Chronic renal failure (24;2.7 vs 111;16.7), Iron deficiency anemia (22;19.6 vs 119;17.9), Gastrointestinal bleeding (17;15.2 vs 155;23.3), Heart failure (13;11.6 vs 68;10.2), Cancer (10;8.9 vs 62;9.3), Inflammatory bowel disease (7;6.3 vs 40;6.0), Multifactorial (7;6.3 vs 43;6.5), Metrorrhagia (6;5.4 vs 37;5.6), Other (6;5.4 vs 29;4.4). There were no statistically significant differences in baseline characteristics between the two groups.

There were 7 cases (3.5%) of hypersensitivity reaction among the 112 patients who received iron isomaltoside and 3 cases (0.4%) among the 664 who received ferric carboxymaltose. Patients with an hypersensitivity reaction after iron isomaltoside had a mean age of 66.6 ± 23.4 years, and 6 of the 7 (85.7%) were female; the 3 patients with hypersensitivity reactions in the ferric carboxymaltose group were all female, with a mean age of 37±14.9 years. Among hypersensitivity reaction cases in the iron isomaltoside group, only one patient (Case 4) had a prior history of severe hypersensitivity reaction (respiratory arrest) after iodinated contrast, although the skin test was negative; one patient in the ferric carboxymaltose group (Case 2) had suffered asthma caused by dust mites, with a positive skin test. Adverse events were observed at the first infusion (6/7 in the iron isomaltoside group and 2/3 in the ferric carboxymaltose group). For a detailed description of other

Abbreviations: IV, intravenous; ICD, International Classification of Diseases; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology.

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.11.030>

Received 11 November 2022; Received in revised form 22 November 2022; Accepted 24 November 2022

0953-6205/© 2022 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Table 1

Overview of hypersensitivity reactions (HSRs) in patients treated with iron isomaltoside or ferric carboxymaltose.

Case n. Age*, Sex	Indication	Past Medical history	Dose (mg)	Dose (n.)	Ring & Messmer classification	Case description	Rechallenge
Iron isomaltoside (n = 7)							
Case 1 84,F	Iron deficiency anemia	Osteoporosis, AF, glaucoma, HTN	1000	1st	II	Malaise, dizzy spells, nausea, epigastric distress, weakness	Negative for ferric carboxymaltose
Case 2 44,M	Iron deficiency anemia	Nephropathy IV, HTN, AF, obesity	1000	1st	II	Choking sensation, nausea, lumbar pain	Negative for ferric carboxymaltose
Case 3 61,F	Iron deficiency anemia	Anemia	1000	1st	I	Dizzy spells	Negative with IIM 500mg
Case 4 84,F	Gastrointestinal bleeding	Anemia, chronic respiratory arrest after iodinated contrast, gastritis	1000	1st	II	Feeling of warmth, hot flashes, erythema, nausea, pruritus cutaneous, welts	Skin test negative for ferric carboxymaltose and iodinated contrasts
Case 5 27,F	Inflammatory bowel disease	Radial diaphysis fracture	1000	1st	II	Unwell, general body pain, redness generalized, swelling face, difficulty breathing, shakiness, itch	Positive for ferric carboxymaltose. Skin test negative for both iron
Case 6 87,F	Chronic renal failure	HTN, DM, HF, Dyslipidemia, Pulmonary HTN, AV block, CRF, AF, Anemia, Depression	500	1st	II	Chest pain, flushing	Negative for ferric carboxymaltose
Case 7 79,F	Multifactorial	HTN,DM 2, AF,HF, Pulmonary HTN, Mielodisplastic SD, Sideroblastic anemia, breast cancer	500	2nd	IV	Anaphylactic reaction, loss of consciousness, cardio-respiratory arrest, cyanosis, tachycardia	–
Ferric carboxymaltose (n = 3)							
Case 1 43,F	Iron deficiency anemia	Hiatus hernia, minor thalassemia	1000	1st	I	Malaise	Negative
Case 2 20,F	Inflammatory bowel disease	Chron disease, asthma caused by house dust	1000	1st	I	Eyelid edema, headache, pruritus facial, localized rash	Positive for iron sucrose and dermatophagoides
Case 3 48,F	Inflammatory bowel disease	Ulcerative colitis, breast cancer	1000	2nd	I	Fever	Positive

*year; AF: atrial fibrillation; CRF: chronic renal failure; HF: heart failure; HTN: arterial hypertension; DM: diabetes mellitus; AV: atrioventricular; SD: syndrome.

risk factors, adverse event description, adverse event classification per Ring&Messmer and rechallenge, see Table 1. Regarding latency, for iron isomaltoside, in 5 cases hypersensitivity reaction was immediate, in 1 it occurred 30 min after completing infusion, and in 1 case it occurred the following day. For ferric carboxymaltose, in 1 case hypersensitivity reaction occurred just at the end of the administration, 1 at 48 h and in 1 case this information is not specified in the record. Based on the EU seriousness classification, among hypersensitivity reactions in iron isomaltoside, 2 cases (Cases 1 and 3) were considered non-serious, and the remaining five were classed as serious, including Case 7, which required cardio-respiratory resuscitation. The 3 cases of hypersensitivity reaction to ferric carboxymaltose were non-serious.

The findings of our study are consistent with a retrospective observational study [11/103 (10.7%) of hypersensitivity reactions for iron isomaltoside vs 4/162 (2.5%) for ferric carboxymaltose], in a hospital in Denmark, which, like ours, had replaced ferric carboxymaltose with iron isomaltoside and in which data were collected from the electronic medical record [7]. Similarly, a prospective cohort study in the Netherlands found [43/496 (8.7%) hypersensitivity reactions for iron isomaltoside vs 18/836 (2.1%) for ferric carboxymaltose] [8].

Difficulty in finding significant differences in the incidence of hypersensitivity reaction between IV irons is unsurprising; in an exhaustive (60 studies) review, Critchly et al. note that to show a statistically significant difference for an increase from 1% to 2% in a serious adverse event with 90% power, 3300 patients would be needed in each of the groups [9]. Clearly, the number of patients in the studies is far lower than that figure; moreover, the frequency of serious hypersensitivity reaction could be lower than 1%. The mechanism by which non-dextran IV iron preparations cause hypersensitivity reactions is unclear [10].

The first limitation is the retrospective nature of the study and the

methodology used. It is possible that some hypersensitivity reactions (non-acute onset) may not have been written up in the electronic medical record. In any case, this bias does not appear to have varied between the IV irons and would in any case apply only to non-serious reactions. A second limitation is the different terminological classification used in the studies (up to 3 identified: the ICD classification, the MedDRA dictionary and the Ring&Messmer classification) [2,3,8], which makes it difficult to compare the incidence of hypersensitivity reaction detected in each study. The possibility of a Weber effect due to the change in contrast from ferric carboxymaltose to iron isomaltoside does not appear relevant, since the prescribing physicians themselves were generally unaware of the change. Another limitation is the number of patients included in the study, which makes it difficult to detect low-incidence hypersensitivity reaction.

In conclusion, we detected differences in hypersensitivity reactions, which were greater in number and more severe for iron isomaltoside than for ferric carboxymaltose. Further studies with larger numbers of patients are needed to elucidate whether the differences are attributable to the carbohydrate present in iron.

Declaration of Competing Interest

None.

Funding

None.

References

- [1] EMA-CHMP report, 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.
- [2] Fortuny J, Von Gersdorff G, Lassalle R, Linder M, Overbeek J, Reinold J, et al. Use of intravenous iron and risk of anaphylaxis: a multinational observational post-authorisation safety study in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:1447–57.
- [3] Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-deficiency Anemia. *JAMA* 2020;323:432–43.
- [4] Pollock RF, Biggar P. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. *Expert Rev Hematol* 2020;13:187–95.
- [5] AEMPS report, 2020: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh_fv_08-2017-hierro_isomaltosido/.
- [6] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;309:466–9.
- [7] Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1118–25.
- [8] Mulder MB, Van den Hoek HL, Birnie E, Van Tilburg AJP, Westerman EM. Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer®) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject®). A single center, cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:385–92.
- [9] Critchly J, Dunbar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007;9:8–36.
- [10] Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol* 2015;172:5025–36.

Carmelo Aguirre^{a,*}, Itziar Palacios-Zabalza^b, Igor Ceruelo^b,
Ainhoa Txintxurreta-Albizua^c, Montserrat García^d

^a Basque Country Pharmacovigilance Unit. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Galdakao-Usansolo Hospital. Barrio Labeaga 46A. 48960 Galdakao. Bizkaia, University of the Basque Country, Department of Pharmacology, School of Medicine and Nursing, Leioa

^b Pharmacy Service, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Galdakao-Usansolo Hospital. Osakidetza. Barrio Labeaga 46A. 48960 Galdakao. Bizkaia. Spain

^c Basque Country Pharmacovigilance Unit. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Galdakao-Usansolo Hospital. Osakidetza. Barrio Labeaga 46A, 48960 Galdakao

^d Basque Country Pharmacovigilance Unit. Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Galdakao-Usansolo Hospital. Osakidetza. Barrio Labeaga 46A. 48960 Galdakao. Bizkaia. Spain

* Corresponding author.

E-mail addresses: carmelo.aguirre@ehu.eus (C. Aguirre), itziar.palacioszabalza@osakidetza.eus (I. Palacios-Zabalza), igornunez@gmail.com (I. Ceruelo), ainhoatxintxurreta@gmail.com (A. Txintxurreta-Albizua), farmacovigilancia@osakidetza.eus (M. García).