

La importancia de la información de seguridad en las fichas técnicas: a propósito de un caso.

Rodríguez Mariblanca A¹, Quiruga Parada J¹, Hernández Zabala R¹, González Cavero L², Nieto Rodríguez D³, Mateus Sanabria LM⁴, Ramírez García E^{1*}.

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Consorcio PIELenRed, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España.

²Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Consorcio PIELenRed, Madrid, España.

³Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Consorcio PIELenRed, Madrid, España.

⁴Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Consorcio PIELenRed, Madrid, España.

*Corresponding author: Elena Ramírez. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Consorcio PIELenRed, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España, Dirección: Paseo de la Castellana 261. 28046, Madrid, España. Tel – fax: + 34 917277559; E-mail: elena.ramirez@inv.uam.es

Abstract: The information about the safety of a drug is included in the Summary of Product Characteristics (SmPC), in section “Undesirable effects” and it has got a great importance for healthcare professionals. This review describes the process carried out for attribution of causality of a drug in a DRESS (*Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Symptoms*) case in a patient hospitalized in the intensive care unit (ICU) with the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and acute subdural hematoma after a polytraumatism. Among the drugs suspected of this event, phenytoin is the most tightly related. However, after the consultation of the SmPC of phenytoin formulations, it was observed that this ADR, even though it is well established in the scientific literature since many years, it does not appear in the SmPC of the formulation available in the hospital, therefore a review of the Spanish and European legislation on pharmacovigilance, periodic safety update reports (PSURs), as well as the European Reference List (EURD) was performed. The EURD aims to facilitate the coordination of the Data Lock Points (DLPs) and the delivery frequency of PSURs of products with the same active ingredients subject to different marketing authorizations, authorised in more than one member state of the EU. In the EURD phenytoin has a frequency of PSUR presentations on every 13 years. Conclusion: although phenytoin is one of the drugs that most frequently produces DRESS, this serious ADR does not appear in the SmPC of at least one of the formulations of this drug. The EURD list has not been able to standardize the information in the SmPC of all formulations of phenytoin.

Resumen: La información sobre la seguridad de un medicamento está recogida en la ficha técnica, en el apartado “4.8 Reacciones Adversas” (RA) y es de gran importancia para los profesionales sanitarios. En este artículo se describe el proceso llevado a cabo para la atribución de causalidad de un medicamento en un caso de DRESS (*Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en un paciente hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con los diagnósticos de hemorragia subaracnoidea (HSA) y hematoma subdural agudo tras politraumatismo. De los medicamentos sospechosos en este caso la fenitoína es del que mayor conocimiento tenemos en esta entidad. Sin embargo, en la consulta que se realizó de las fichas técnicas de varias formulaciones de fenitoína se observó que esta RAM, a pesar de estar bien establecida en la literatura científica desde muchos años atrás, no aparece en la formulación disponible en el hospital, por lo que se realizó una revisión de la legislación española y europea sobre farmacovigilancia e informes periódicos de seguridad, así como de la lista de referencia europea (EURD). La EURD tiene como objetivo facilitar la coordinación de los DLP (Data Lock Points) y la frecuencia de entrega de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) de productos con el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos sujetos a diferentes autorizaciones de comercialización, autorizados en más de un estado miembro de la UE. En la EURD la fenitoína tiene una frecuencia de presentación de IPS cada 13 años. Conclusión: a pesar de que la fenitoína es uno de los medicamentos que más frecuentemente produce DRESS, esta RAM grave no aparece en la ficha técnica de al menos una de las formulaciones de este medicamento. La lista EURD no ha conseguido homogeneizar la información de las fichas técnicas de todas las formulaciones de fenitoína.

Keywords: DRESS, pseudolinfoma, fenitoína, reacción adversa a medicamento, RAM, ficha técnica.

Received June 20, 2017 **Accepted** September 7, 2017 **Published** October 21, 2017.

Copyright: © 2017 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Rodríguez Mariblanca A., Quiruga Parada J., Hernández Zabala R., González Cavero L., Nieto Rodríguez D., Mateus Sanabria LM., Ramírez García E. La importancia de la información de seguridad en las fichas técnicas: a propósito de un caso. *IBJ Clin Pharmacol* 2017 1(1):e0010.

Funding: The authors declare no funding involved.

Competing Interests: The authors declare no conflicts of interest.

INTRODUCCIÓN

La información sobre la seguridad de un medicamento recogida en la ficha técnica, se encuentra en el apartado 4.8. “Reacciones adversas al medicamento” (RAM) y recoge el conocimiento previo de las reacciones adversas del medicamento y se usa en la atribución de la causalidad de un medicamento mediante un algoritmo de causalidad, en el ítem que evalúa el conocimiento previo de la reacción adversa. En el caso que abordamos, una sospecha de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) en un paciente ingresado en la UCI, crítico y polimedcado, el conocimiento previo de un determinado efecto adverso y el hecho de que se incluya en la ficha técnica es relevante para poder llegar a un diagnóstico etiológico adecuado.

El DRESS es una reacción adversa medicamentosa cutánea grave que puede comprometer la vida del paciente. Clínicamente se caracteriza por fiebre, erupción cutánea y afectación de al menos un órgano interno.¹

Este entidad ha tenido diferentes denominaciones a lo largo de los tiempos, la primera publicación se realizó en 1937, entonces se denominó dermatitis exfoliativa con la administración de sulfanilamida.¹ La primera publicación de esta entidad asociado a medicamentos antiepilépticos aromáticos fue en 1968,² entonces se llamó síndrome de hipersensibilidad, pseudolinfoma o síndrome pseudolinfoma,³ por los hallazgos de adenopatías y linfocitos atípicos en el paciente. Este nombre se ha mantenido hasta publicaciones del año 2011,⁴ aunque ya contábamos con el término utilizado actualmente (DRESS) que se tomó en 1996 al observarse que los hallazgos más frecuentes en estos pacientes son eosinofilia, rash cutáneo y compromiso de órganos internos.

La implicación de los medicamentos antiepilépticos

aromáticos como causa de esta entidad: carbamazepina, fenobarbital, mefenitoína, fenitoína o difenilhidantoína, está bien establecida. Sólo en PubMed.gov hasta 2017 se encuentran 45 publicaciones relacionadas con el DRESS por fenitoína (búsqueda “pseudolymphoma” AND “phenytoin”, todos los campos, fecha 06/09/2017). Aunque en el RegiSCAR el antiepiléptico aromático que más frecuentemente produce casos de DRESS es la carbamazepina, en el caso del programa de farmacovigilancia del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz, el más frecuente es la fenitoína.⁵

Debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas el diagnóstico es un reto y se alcanza tras la exclusión de otras entidades.¹ La escala de valoración diagnóstica que utilizamos para valorar un potencial caso de DRESS es la escala de Kardaun, que clasifica los casos en definitivo, probable, posible o excluido teniendo en cuenta los siguientes ítems: Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, presencia de adenopatías, eosinofilia, linfocitos atípicos, afectación de la piel, afectación de órganos, tiempo de resolución, pruebas analíticas que descarten otras causas (serologías/PCR/hemocultivos, VHA, VHB, VHC, VEB, CMV, Mycoplasma, Chlamydia, ANA) (Tabla 1)⁶. RegiSCAR es un registro multinacional de reacciones adversas cutáneas severas que investiga los factores de riesgo y el mecanismo de DRESS. Los criterios de inclusión de RegiSCAR para un potencial caso de DRESS son rash cutáneo, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, adenopatías en al menos dos localizaciones, afectación de al menos un órgano interno y alteraciones analíticas (linfocitosis/linfopenia, eosinofilia o plaquetopenia), de los cuales se deben cumplir 3.³

La mortalidad estimada de DRESS se encuentra entre un 10-40% y las causas incluyen necrosis hepática, shock, hemorragia pulmonar u otras disfunciones de órganos

Tabla 1. Escala Valoración Diagnóstico DRESS (Kardaun et al. 2007)²

SCORE	-1	0	1	2	MIN	MAX
T$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	N	S			-1	1
Adenopatías		N/D	S		0	1
Eosinofilia		N/D	700-1499 mm ³ 10-19,9%	>1500mm ³ >20%	0	2
Linfocitos atípicos	N/D	S			0	1
Afectación piel						
-%Superficie		N/D	>50%			
-Rash sugestivo DRESS	N	D	S		-2	2
-A/P sugestiva DRESS	N	S/D				
Afectación órganos H/R/P/M-C/Pa/O		N/D	S/S/S/S/S/S/		0	2
Resolución ≥ 15 días	N	S			-1	0
Serología/PCR/hemocultivos VH A,B,C; EB; CMV; Myc/Chlam/ANA			S(Ninguno+ y al menos 3-)		0	1
Total	<2:Excluido; 2-3:Posible; 3-4: Probable; >5: diagnóstico				-4	9

ANA, anticuerpos antinucleares; A/P, anatomía patológica; CMV, citomegalovirus; D, desconocido; EB, Epstein Barr; H, hígado; M-C, meninges-cerebro; MIN, mínimo; MAX, máximo; Myc, Mycoplasma; Chlam, Chlamydia; N, no; PCR, proteína C reactiva; O, ojos; P, pulmón; Pa, páncreas; R, riñón; S, sí; VH, virus hepatotrofo.⁷

Table 2. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia⁷

<p>1.La cronología definida como el intervalo entre la administración del medicamento y el efecto:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Compatible (+2 puntos)2. No (+1)3. No hay información (0)4. Cronología incompatible (-1)5. Efecto retirada (+2) <p>2.La literatura, define el grado de conocimiento de la relación entre el medicamento y el efecto:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Conocido en la literatura de referencia (+2): recogido en el apartado 4.8.Efectos adversos de la ficha técnica o descrito en ensayos clínicos, estudios de cohortes o estudios de casos-controles.2. Conocido (+1): al menos un caso clínico publicado.3. Desconocido (0)4. No relacionado con el medicamento (-1): presencia de variables confusoras, que ocurren cuando la estimación de una medida de asociación entre la exposición al medicamento y la el estado de salud está distorsionada por el efecto de una o varias variables que también son factores de riesgo del evento de interés. <p>3.La evaluación de la retirada del medicamento:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mejora con la retirada (+2)2. No mejora con la retirada (-2)3. La no retirada no mejora el efecto (+1)4. La no retirada mejora el efecto (-2)5. No hay información (0)6. Muerte o efecto irreversible (0)7. No retirada, pero hay efecto tolerancia (+1)8. No retirada mejora con tratamiento sintomático (+1) <p>4.Efecto reexposición:</p> <ul style="list-style-type: none">- Reparación del efecto (+3)- Negativo, el efecto no reaparece (-1)- No reexposición/no información (0)- Muerte o efecto irreversible (0)- Positivo para una especialidad diferente con el mismo principio activo (+1) <p>5.Causas alternativas:</p> <ol style="list-style-type: none">9. Sí, una patología u otros medicamentos (-3)10. Probabilidad similar para el medicamento y otras causas (-1)11. No hay información (0).12. No hay causa alternativa (+1). <p>La puntuación total en relación con la probabilidad se establece de acuerdo con las siguientes cinco categorías:</p> <ol style="list-style-type: none">1. No clasificable (no información).2. Improbable (<0)3. Condicional (1-3)4. Posible (4-5)5. Probable (6-7)6. Definitivo (>8)

internos. Los pacientes pueden desarrollar secuelas a largo plazo, como enfermedades autoinmunes y fallo permanente de órganos internos, siendo la secuela más frecuente en pacientes jóvenes las enfermedades tiroideas autoinmunes, mientras que en pacientes ancianos es el fallo renal con necesidad de hemodiálisis.¹

Aunque generalmente hay afectación cutánea, siendo esta la manifestación más visible, las alteraciones hematológicas, sobre todo eosinofilia, y la implicación de órganos internos son las afectaciones más grave, y por tanto las más importantes.³

MATERIAL Y MÉTODOS

Nos encontramos con un caso de un varón de 46 años ingresado en UCI por HSA y hematoma subdural agudo tras politraumatismo, polimedicaado y con múltiples complicaciones, en tratamiento con fenitoína para la profilaxis de crisis convulsivas, presentando a al ingreso fiebre con repercusión hemodinámica, por lo que se inicia tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico que se sustituye a las 72 horas por cefepime y linezolid. Tras aislarse *S.hominis* resistente a linezolid se sustituye por daptomicina. A los diez días de ingreso el paciente presentó rash cutáneo de predominio en brazos, axilas e ingles y fiebre. Desde el servicio de Medicina Intensiva realizaron una interconsulta al servicio de Farmacología Clínica por sospecha de DRESS para establecer los medicamentos sospechosos a retirar inmediatamente.

Se investigó la línea temporal objetivándose en primer lugar elevación de eosinófilos y monocitos (día índice, seis días del ingreso), y posteriormente elevación de enzimas hepáticas y leucocitosis con neutrofilia (siete días del ingreso). Se revisaron las prescripciones durante el ingreso, encontrándose 4 fármacos sospechosos (cefepima, fenitoína, linezolid y metamizol administrado desde el inicio), tras lo cual se procedió a aplicar el algoritmo del SEFV (Sistema Español de Farmacovigilancia)⁷ (Tabla 2), ya que no contamos con un algoritmo específico para el diagnóstico de causalidad de DRESS.

El algoritmo del SEFV considera varios factores para determinar la relación de causalidad en sospechas de reacciones adversas a medicamentos: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto de la retirada del fármaco, efecto de reexposición al fármaco sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias (Tabla 3).⁷

Teniendo en cuenta el amplio conocimiento que se tiene de la implicación de los antiepilépticos aromáticos, incluida la fenitoína en la etiología del DRESS, era de esperar que la información sobre esta reacción adversa grave se encontrara recogida en el apartado 4.8 de la ficha técnica de la fenitoína, para lo cual se consultaron las fichas técnicas en la página web de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).⁸

Asimismo se consultó la legislación española y europea en materia de farmacovigilancia e información de seguridad

Tabla 3. Puntuación obtenida en los medicamentos sospechosos aplicando el algoritmo SEFV

	Secuencia temporal	Efecto retirada	Causa alternativa	Conocimiento previo	Puntuación final
FENITOÍNA	+1 punto	0	0	+2 puntos	3 puntos
LINEZOLID	+1 punto	0	0	+1 punto	2 puntos
METAMIZOL	+1 punto	0	0	+1 punto	2 puntos
CEFEPIMA	+1 punto	0	0	0	1 punto

de medicamentos:

- La legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el Real Decreto Legislativo 1/2015 de 24 de julio, que tiene como objetivo dotar de una mayor seguridad jurídica a una regulación que se ha caracterizado por una continua sucesión de normas que han completado o modificado, de forma muy dispar el texto original de la ley 29/2006 del 26 de julio, encontramos con referencia a la información sobre seguridad.⁹

- La legislación de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en el Real Decreto 577/2013 de 26 de julio.¹⁰

- Los artículos 7 y 10 del Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos, sobre los fármacos genéricos y los medicamentos cuyos principios activos tienen un uso médico bien establecido.¹¹

- La lista de referencia europea (EURD), pública desde abril de 2012, es una lista de principios activos o combinaciones de principios activos ordenados alfabéticamente para los cuales los titulares de autorización de comercialización (TAC) deben realizar un Informe Periódico de Seguridad (IPS) de acuerdo con las fechas de referencia de la Unión Europea (UE), con la periodicidad determinada por el Comité de productos médicos para humanos. La EURD tiene como objetivo facilitar la coordinación de los Data Lock Points (DLP) y la periodicidad en la preparación y expedición de los IPS de los medicamentos con el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos sujetos a diferentes titulares de autorización de comercialización, o autorizados por más de un miembro estado de la UE. Proporciona información sobre la primera fecha conocida de autorización de comercialización en la UE de un producto que contiene el principio activo o una combinación de principios activos, la frecuencia de IPS y de DLP, que está basada en el perfil de riesgo conocidos para principio activo o combinación de principios activos, la fecha de publicación de los últimos IPS, si el producto está autorizado de forma central (CAP) o nacional (NAP), y en el caso de que sea nacional, el miembro del PRAC (del inglés, Comité Europeo de Farmacovigilancia) representante del procedimiento del IPS.¹²

El paciente ha sido incluido en el estudio PIElenRed, (código: 5010295) cuyo protocolo ha sido aprobado por un Comité de de Ética de la Investigación con

medicamentos acreditado. Además, el paciente/familiar ha dado su consentimiento para la publicación del caso.

RESULTADOS

En la consulta realizada en las fichas técnicas de la fenitoína se observó que en la ficha técnica de Epanutin 100mg (autorizado el 16 de marzo de 1968, con renovación de la autorización el 16 de marzo de 2008) se encontraba recogido el DRESS como una reacción adversa.¹³ Sin embargo en la ficha técnica del último genérico de fenitoína comercializado, Fenitoína G.E.S 50mg/ml (autorizado el 29 de mayo de 2003, con última renovación en mayo de 2008), la fenitoína disponible en el hospital, no se encontraba recogido el DRESS en la información sobre RAM.¹⁴

Al aplicar el algoritmo del SEFV7 en este caso, los cuatro fármacos sospechosos obtuvieron la misma puntuación en todos los apartados excepto en el de conocimiento previo, que se puntúa de la siguiente manera:

- La información sobre la reacción adversa se recoge en el apartado 4.8 de la ficha técnica: +2 puntos.
- Hay estudios de cohortes, casos-controles o ensayos clínicos postautorización: +2 puntos.
- Hay al menos 1 caso publicado: +1 punto.

La puntuación obtenida en el Algoritmo se encuentra en la tabla 2. Fenitoína, recibiría dos puntos en el apartado de conocimiento previo si consultamos la ficha técnica de Epanutin, sin embargo, si se consultara únicamente la ficha técnica de Fenitoína G.E.S se podría llegar a una conclusión errónea, aplicando una puntuación de 1 punto en lugar de 2, lo que adjudicaría a la fenitoína la misma causalidad condicional (+2, no relacionado) en lugar de posible (+3, relacionada) que al resto de fármacos sospechosos. El caso ha sido notificado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, número de notificación 13-608205.

En el Real Decreto Legislativo 1/2015 de 24 de julio encontramos, con referencia a la información sobre seguridad, que el expediente para la autorización de un medicamento constará de toda la documentación relativa a información sobre el medicamento, siendo el solicitante o titular de una autorización el responsable de la exactitud de los documentos y datos presentados, proporcionando información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones. No aportar, las entidades o personas responsables, cualquier información que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras se considera como infracción leve.⁹

El Real Decreto 577/2013 de 26 de julio, con referencia a la farmacovigilancia, dice que el TAC deberá presentar los IPS, con el formato acordado en la Unión Europea, incluyendo resúmenes sobre los beneficios y los riesgos, contemplando los resultados de todos los estudios, con una valoración de su posible impacto sobre la autorización de comercialización. La frecuencia y fecha de presentación de IPS se establece en las condiciones de autorización de comercialización del medicamento.

Para armonizar los IPS de medicamentos con el mismo principio activo o la misma combinación de principios activos, las fechas de presentación podrán modificarse y armonizarse de acuerdo a una fecha de referencia de la UE. La evaluación única se realizará de forma armonizada entre los países de la UE. La evaluación final del informe se adoptará en el seno del PRAC, que emitirá una recomendación.¹⁰ En concordancia con los artículos 7 y 10 del Real Decreto 1345/2007 quedan exentos de presentar IPS los medicamentos autorizados como genéricos y los medicamentos cuyos principios activos tienen un uso médico bien establecido, salvo cuando en la lista de referencia europea (lista EURD) se indique, para determinados principios activos, la necesidad de presentar IPS de medicamentos genéricos, o cuando la AEMPS o la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) lo requiera, basándose en problemas de datos de farmacovigilancia o en ausencia de IPS del principio activo.^{10,11,12}

En la lista EURD la fenitoína tiene una frecuencia de presentación de IPS cada 13 años, siendo la última publicación en octubre de 2012, fecha de inicio público de la EURD, y la próxima fecha de presentación del siguiente IPS será en agosto de 2025.¹²

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El momento más importante que sigue a la detección de una RAM grave es la retirada de todos los medicamentos sospechosos. En el caso de un paciente crítico polimeditado no es una decisión baladí. Además, la evaluación de la causalidad de los eventos adversos es importante en la evaluación de los perfiles beneficio / riesgo de los medicamentos.¹⁵ Desde el trabajo inicial de Irely en 1976,¹⁶ se han propuesto muchos métodos para evaluar la relación causal entre un evento adverso y un medicamento tomado por un paciente. La mayoría de estos métodos pertenecen a una de tres categorías: experto juicio clínico,¹⁷ enfoque probabilístico,¹⁸ y los algoritmos de causalidad.¹⁹ Ninguno de los métodos propuestos o utilizados todavía se han validado o comparado con un método de referencia.²⁰ El juicio experto tiene en cuenta todas las variables y datos relevantes del caso pero presenta alta subjetividad, falta de estandarización y pobre reproductividad. El enfoque probabilístico es difícil de llevar a cabo en la práctica clínica. Los algoritmos de causalidad son útiles en la práctica clínica, ya que se basan principalmente en árboles de decisión o en la evaluación sucesiva de criterios que dan como resultado una puntuación total respecto de las categorías de probabilidad. Cuando los algoritmos se comparan con el juicio clínico experto, los algoritmos de causalidad presentan los niveles más altos de concordancia observada, sensibilidad alta (cercana al 100%) y valor predictivo positivo, pero baja especificidad (no más del 37,5%) y valores predictivos negativos. Todos los medicamentos tomados durante las ventanas de exposición deben ser registrados (incluyendo la cronología de la ingesta, la dosis, la indicación y el curso clínico después de la suspensión del fármaco). Una cronología sugestiva es aquella en la que el medicamento se inicia menos de seis meses antes y se detuvo menos de 14 días antes del día de índice.¹ Establecer el día

índice es imprescindible para una adecuada relación temporal de los medicamentos. En el DRESS este día índice se considera en el primer día en que se producen los síntomas o signos prodrómicos (eosinofilia, fiebre, linfadenopatía o compromiso visceral), o en su ausencia, el día de aparición del rash. Los primeros signos, como la afectación hematológica, puede estar presentes hasta 28 días antes; signos y síntomas como fiebre, linfadenopatía, prurito, el síndrome gripal, o dolor de la piel pueden ser evidentes 2 semanas antes.³ Estos síntomas prodrómicos son de suma importancia para diferenciar la eosinofilia asintomática del síndrome DRESS y predecir su severidad.³

La fenitoína es una de las causas más frecuentes de DRESS en el Hospital Universitario La Paz, sin embargo este efecto adverso no se encuentra incluido en el apartado 4.8 de la ficha técnica de la formulación disponible en el hospital.

Esto podría llevar a puntuar erróneamente el apartado de conocimiento previo en la aplicación del algoritmo del SEFV, ya que los algoritmos tienen una baja especificidad²⁰ cuando los medicamentos tienen una misma línea temporal y poca información de seguridad (como sucede en el linezolid, metamizol y cefepima), por tanto, es muy importante que encontremos una correcta información sobre la seguridad del fármaco en su ficha técnica.

El listado EURD intenta actualizar la información de seguridad de medicamentos antiguos con el mismo principio activo incluyendo los genéricos, sin embargo, no se ha conseguido, ya que al menos la información sobre la fenitoína no está homogeneizada en el apartado 4.8. Reacciones adversas.

Además según los principios generales de la EMA a seguir en la preparación de la FT de los productos genéricos, híbridos o biosimilares, el contenido de la FT de cada uno de estos productos debe incluir todos los aspectos importantes de forma coherente con el contenido incluido en la FT del producto de referencia, excepto para las indicaciones o las formas de dosificación todavía protegidas por la ley de patentes. El solicitante debe justificar cualquier diferencia en la información que propone para la FT con la FT del producto de referencia.²¹

En conclusión, la fenitoína es uno de los medicamentos que más frecuentemente produce DRESS, sin embargo, esta RAM grave no aparece en el apartado 4.8. Reacciones adversas de al menos una de las formulaciones de este medicamento. La lista EURD no ha conseguido homogeneizar la información de las fichas técnicas de todas las formulaciones de fenitoína, a pesar de que la EMA ha establecido los principios para la elaboración de la FT de los productos genéricos, híbridos biosimilares.

REFERENCES

[1]. Chen YC, Cho TC, Chang CY, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica* 2013; 31:196-204.

[2]. Michael M, Schreiber MD, John G, McGregor MD. Pseudolymphoma Syndrome. A sensitivity to Anticonvulsant Drugs. *Arch.Dermatol* 1968;97:297-300.

[3]. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.

[4]. Kreisel F. Case Study Interpretation-Houston: Case 1. Phenytoin-induced "pseudolymphoma". *Cytometry B Clin Cytom* 2011; 80:255-257.

[5]. Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellón T, Cabañas R, Fiandor A, González-Ramos J, Herranz P, Trigo E, Muñoz M, Borobia AM, Carcas AJ, Frías J. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance program in a tertiary hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:400-415.

[6]. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.

[7]. Modified Karch-Lasagna algorithm. National Pharmacovigilance Agency of Spain. In Aguirre C. Causalidad en Farmacovigilancia. In Rodríguez JM, Aguirre C, Eds. *Farmacovigilancia*. Bilbao: Servicio editorial de la Universidad del País Vasco 2004:93-98.

[8]. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. España: Madrid. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

[9]. BOE DE 23 DE DICIEMBRE DE 2015. Corrección de errores del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros

[10]. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Publicado en: «BOE» núm. 179, de 27/07/2013.

[11]. Real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Publicado en: «BOE» núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, páginas 45652 a 45698

[12]. List of EU reference dates and PSUR submission. Periodic safety update reports, European Medicines Agency and Science Medicines Health. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp [último acceso 06/09/17]

[13]. Ficha técnica Epanutin. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios.. España: Madrid; [actualización en mayo 2016; consulta el 27/4/2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

- cima/dohtml/ft/45695/FichaTecnica_45695.html
- [14]. Ficha técnica Fenitoína G.E.S. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. España: Madrid; [actualización en mayo 2016; consulta el 27/4/2017] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65372/FT_65372.pdf
- [15]. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:885–890.
- [16]. Irey NS. Diagnostic problems in drug-induced diseases. *Ann Clin Lab Sci* 1976; 6: 272–277
- [17]. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990;336:156–158
- [18]. Clark JA, Klinecicz SL, Stang PE. Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with health care treatment products. *Epidemiol Rev* 2001;23:191–210.
- [19]. Arimone Y, Bégaud B, Miremont-Salamé G, Fourier-Réglat A, Molimard M, Moore N, Haramburu F. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *J Clin Epidemiol* 2006;59:308–314.
- [20]. Arimone Y, Bégaud B, Miremont-Salamé G, Fourier-Réglat A, Molimard M, Moore N, Haramburu F. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *J Clin Epidemiol* 2006;59:308–314.
- [21]. QRD general principles regarding the SmPC information for a generic/hybrid/biosimilar product. European Medicines Agency and Science Medicines Health. 3 May 2012 EMA/627621/2011 Patient Health Protection