



Información

Farmacoterapèutica

de la Comunitat Valenciana

nº 05

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Evaluación riesgo/beneficio: prasugrel

Pregunta clínica: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y ototoxicidad

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2010
ISSN: 1989-5771
Título abreviado: Inf. farmacoter. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Ografic
Depósito Legal:
Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Comité de redacción:
Alberola Cuñat, Vicent
Alós Almiñana, Manuel
Aznar Saliente, Teresa
Broseta Solaz, Rocío
Canelles Gamir, Jose M^a
Clérigues Benlloch, José Eduardo
Díaz Mondéjar, Rosa
Díez Domingo, Javier
Domínguez Carabantes, Alberto
Escolano Puig, Manuel
Fernández Villalba, Elia María
González Castellanos, Patricia
Grau Rubio, M^a Antonia
Jiménez Arenas, Víctor
Marco Peiró, Sergio
Mármol López, M^a Isabel
Palop Larrea, Vicente
Pascual de la Torre, Manuel
Pastor Navarro, Carmen
Pedrós Marí, Beatriz
Poquet Jornet, Jaime E
Quirce Andrés, Fernando
Ruiz Rojo, Elías
San Martín Ciges, M^a Dolores
Sánchez Navajas, Ana M^a
Sánchez Pérez, Joaquín
Trillo Mata, José Luis
Usó Talamantes, Ruth
Zapater Hernández, Pedro

Evaluación riesgo/beneficio: prasugrel

Alós Almiñana, M¹; López Briz, E².

1. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Castellón. Agencia Valenciana de Salud.
2. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario la Fe de Valencia. Agencia Valenciana de Salud.

Los autores declaran no incurrir en conflicto de intereses.

La adecuada ponderación del riesgo y el beneficio constituye la piedra angular de la evaluación de un nuevo medicamento. Este balance no termina en la fase de autorización y debe continuar en la práctica asistencial, cuando se valora la incorporación del medicamento en una guía farmacoterapéutica y, muy especialmente, cuando el médico elige el mejor tratamiento individual para uno de sus pacientes.

Recientemente, ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA) el prasugrel⁽¹⁾, un nuevo antiagregante plaquetario indicado en la prevención, asociado con el ácido acetilsalicílico, de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (p.ej. angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

El ensayo clínico en fase III TRITON-TIMI 38⁽²⁻³⁾ viene a justificar la introducción en terapéutica de esta nueva tienopiridina en asociación con el ácido acetilsalicílico, en sustitución de clopidogrel, ante la significativa variabilidad interindividual del efecto antiagregante plaquetario de este último, un fármaco que constituye un estándar de prevención de las complicaciones trombóticas de los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea.

Al igual que clopidogrel, como se muestra en la figura 1, prasugrel es un profármaco que se hidroliza por las esterasas intestinales y que requiere su oxidación por la vía de los citocromos, particularmente de las isoformas CYP3A4 y CYP2B6, hasta el metabolito activo R-138727⁽⁴⁾, capaz de unirse al receptor de ADP en las plaquetas, P2Y₁₂, e inhibir tanto la activación como la agregación plaquetaria⁽⁵⁾.

Desarrollado en 30 países, un 50% de la Unión Europea, el ensayo clínico randomizado, a doble ciego, TRITON-TIMI 38⁽²⁻³⁾ ha evaluado la superioridad de prasugrel frente a clopidogrel, ambos asociados a ácido acetilsalicílico, en la prevención de eventos

trombóticos en pacientes sometidos a ICP. En el estudio se han reclutado 10.074 pacientes con AI/IMSEST y 3.534 pacientes con IMEST. En conjunto, el estudio ha demostrado una reducción del riesgo de un resultado combinado de muerte por cualquier causa de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal a los 15 meses de tratamiento, de un 11,5% en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel y de hasta un 9,4% en el grupo de pacientes tratados con prasugrel. Cabe señalar que esta reducción global del riesgo relativo (RRR) del 18,8% (IC95% 9,8-26,8) también se observa tanto en el grupo de pacientes con AI/IMSEST, con una RRR del 18,0% (IC95% 7,3-27,4), como en el grupo de pacientes con IMEST, con una RRR del 20,7% (IC95% 3,2-35,1). Se hace también necesario matizar que los mejores resultados de prasugrel en el resultado combinado tienen lugar a expensas de la RRR de infarto de miocardio no fatal (tabla 1) y que parte de estos infartos no se han manifestado clínicamente, sino como hallazgos analíticos, elevaciones de la concentración plasmática de enzimas que evidencian daño tisular⁽⁶⁾ durante el periodo próximo a la ICP. Sin embargo, el estudio no ha podido demostrar diferencias significativas en supervivencia ni en ictus no fatal. Aunque se trate de dos objetivos secundarios del ensayo clínico TRITON-TIMI 38, se ha señalado como muy relevantes⁽²⁻³⁻⁵⁾ la reducción en aproximadamente un 50% del riesgo de trombosis del stent en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, así como también una reducción superior al 30% de los casos de revascularización urgente.

Esta mayor eficacia de prasugrel frente a clopidogrel se obtiene a costa de un considerable aumento (tabla 2) del riesgo de hemorragia severa (1,4% frente al 0,9%) e incluso del riesgo de hemorragia fatal (0,4% frente al 0,1%)⁽³⁾. Parece que el riesgo de sangrado es mayor en pacientes de menos de 60 kg, de más de 75 años o en pacientes con ictus o episodio isquémico transitorio previos⁽²⁾. Se sugiere que en estos pacientes debería reducirse la dosis a la mitad, pero se desconoce si a esta dosis se mantendría la misma eficacia y serán, por tanto, necesarios nuevos ensayos clínicos que clarifiquen esta circunstancia⁽⁶⁾. Hay que tener en cuenta también que los criterios de exclusión⁽³⁾ del ensayo TRITON-TIMI 38 fueron bastante restrictivos al respecto de los trastornos de la coagulación, por lo que cabe la posibilidad de que el riesgo de sangrado en la población real sea todavía mayor. En los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca por *bypass* coronario, la proporción de hemorragias severas fue cuatro veces mayor en el grupo de prasugrel, con un 13,4%, frente a clopidogrel, con un 3,2%. Estos resultados dificultan el posicionamiento de prasugrel en situaciones de urgencia y alertan sobre el riesgo de hemorragia en otro tipo de intervenciones quirúrgicas en pacientes que hayan sido tratados con prasugrel⁽⁶⁾ en los siete días previos.

Pero parece que el mayor riesgo de hemorragia podría no ser el único precio que se tiene que pagar por la eficacia de prasugrel. Se recoge en el ensayo TRITON-TIMI 38 un mayor riesgo de aparición de neoplasias de colon (resultado no definido en el diseño, pero con el que se encuentran en el seguimiento) en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, 0,2%, frente al grupo de pacientes tratados con clopidogrel, 0,1% (RAR 0,1%; IC 95% 0-0,3%; NNH 758, IC 95% 334-∞) Este incremento es preocupante. Si no se trata de un artefacto estadístico y casual, como los autores del estudio sostienen⁽⁶⁾, puede ser debido a otras razones, en particular a que prasugrel aumentaría, en mayor medida que clopidogrel, la inestabilidad de los agregados plaquetas-células tumorales, facilitando la diseminación de éstas y favoreciendo la aparición de metástasis⁽⁹⁾.

Prasugrel ha sido aprobado en EEUU y en la Unión Europea⁽⁷⁾ pero de momento sólo está comercializado en unos pocos países. En UK, el costo por año de prasugrel es de 679€ frente a 483€ de clopidogrel. En este mismo entorno, el fabricante estima un impacto de 79 millones de £ el primer año, que llegarán a 205 millones al quinto año⁽¹⁰⁾. En España, la presentación de Efient® 10 mg 28 comprimidos tiene un precio venta al público de 63,38€. No hay estudios de evaluación económica hechos hasta el momento.

Desde el punto de vista clínico, con los datos actuales y de una manera gráfica, por cada 1.000 pacientes que se traten con prasugrel en vez de con clopidogrel, se evitarán 22 IAM no mortales y habrá cuatro sangrados que comprometen la vida, de los que dos morirán. Además, por cada 1.000 pacientes tratados, uno más desarrollará una neoplasia de colon. Expresado matemáticamente mediante el ratio LHH (likelihood to be helped versus harmed), que se define como el número de pacientes que esperan beneficiarse de un determinado tratamiento por cada paciente afectado⁽¹¹⁾ y que se calcula como $(1/\text{NNT})/(1/\text{NNH})$, nos permite resumir la ponderación de los resultados principales de eficacia y seguridad. Así, obtenemos un valor de $\text{LHH} = (1/49)/(1/197) = 4$; es decir, cuatro pacientes obtendrán el beneficio de un resultado primario de eficacia (muerte por causas cardiovasculares o infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal a los 15 meses), por cada paciente que sufra un sangrado grave.

Aunque el fármaco ha superado la evaluación por las agencias reguladoras más importantes, y tal vez más exigentes, del mundo, resulta evidente tanto la necesidad de definir claramente el posicionamiento terapéutico de prasugrel en la práctica asistencial, como la de promover una adecuada ponderación del riesgo y el beneficio de este fármaco en la selección individual de la mejor estrategia terapéutica.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico en fase III TRITON-TIMI 38⁽²⁻⁶⁾. Modificado de Unger⁽⁶⁾. Los resultados se expresan como ventaja de prasugrel.

Estrato	Resultado	RA (%)		RRA (%) (IC95%)	RRR (%) (IC95%)	NNT (IC95%)	p
		Prasugrel	Clopidogrel				
AI/IMSEST	Nº de pacientes	5.044	5.030				
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	9,3	11,2	-1,9 (-3,2 - -0,8)	18,0 (7,3 - 27,4)	50 (31-125)	0,002
	Muerte por causa CV	1,8	1,8	-	2,1 (-30,9 - 26,8)	-	NS
	IAM no fatal	7,1	9,2	-2,1 (-3,2 - -1,1)	23,9 (12,7 - 33,7)	46 (31 - 91)	<0,001
	Ictus no fatal	0,8	0,8	-	2,1 (-51,3 - 36,7)	-	NS
IMEST	Nº de pacientes	1.769	1.765				
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	9,8	12,2	-2,4 (-0,5 - -4,6)	20,7 (3,2 - 35,1)	40 (22 - 200)	0,02
	Muerte por causa CV	2,4	3,3	-	26,2 (-9,4 - 50,3)	-	NS
	IAM no fatal	6,7	8,8	-2,1 (-4,0 - -0,5)	25,4 (5,2 - 41,2)	45 (25 - 200)	0,02
	Ictus no fatal	1,2	1,1	-	-9,7 (-104 - 41,0)	-	NS
Total	Nº de pacientes	6.813	6.795				
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	9,4	11,5	-2,1 (-3,1 - -1,1)	18,8 (9,8 - 26,8)	48 (32 - 91)	<0,001
	Muerte por causa CV	2,0	2,2	-	11,4 (-11,8 - 29,9)	-	NS
	IAM no fatal	7,0	9,1	-2,1 (-3,1 - -1,3)	24,3 (14,7 to 32,8)	46 (32 - 77)	<0,001
	Ictus no fatal	0,9	0,9	-	-1,6 (-45,1 - 28,8)	-	NS

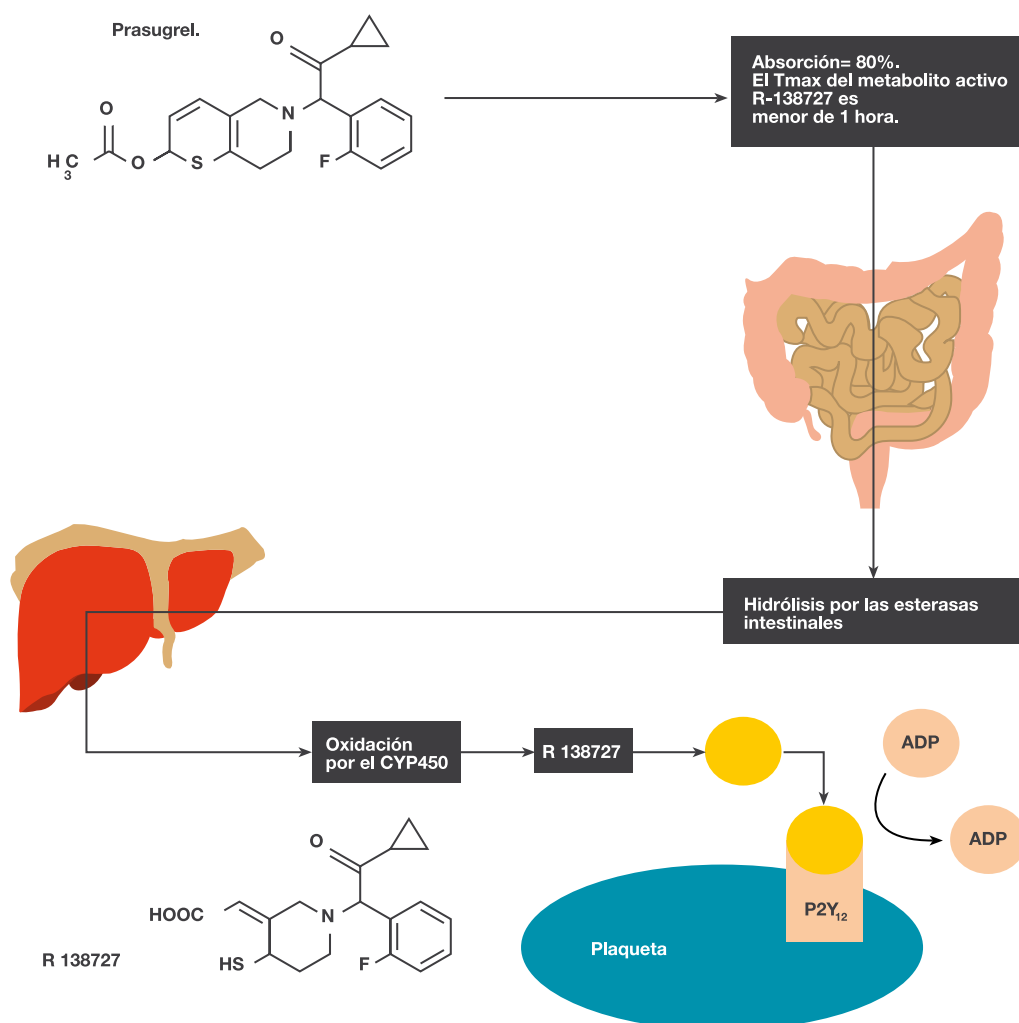
RA, riesgo absoluto; RRA, reducción del riesgo absoluto; RRR, reducción del riesgo relativo; NNT, número necesario a tratar; IC95%, intervalo de confianza del 95%; AI/IMSEST, angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; IMEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; CV, cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio; NS, no significativo.

Tabla 2. Principales resultados globales de seguridad relacionada con el sangrado en el ensayo clínico en fase III TRITON-TIMI 38⁽²⁻⁶⁾. Modificado de Wiviott⁽²⁾. Los resultados se expresan como ventaja de clopidogrel.

Resultado	RA (%)		RRA (%) (IC95%)	RRR (%) (IC95%)	NNH (IC95%)	p
	Prasugrel	Clopidogrel				
Nº de pacientes	6.741	6.716				
Sangrado mayor, no relacionado con la cirugía	2,4	1,8	0,6 (0,1-1,0)	31,0 (2,6 - 67,3)	195 (100 - 1000)	0,03
Sangrado que compromete la vida, no relacionado con la cirugía	1,4	0,9	0,5 (0,1 - 0,8)	51,2 (8,1 - 111,5)	234 (125 - 1.000)	0,02
Hemorragia fatal	0,4	0,1	0,3 (0,1 - 0,4)	318,4 (57,9 - ∞)	422 (250 - 1000)	0,002
Cualquier tipo de sangrado	5,0	3,8	1,2 (0,4 -1,7)	30,7 (10,5 - 54,6)	95 (59 - 250)	0,002

RA, riesgo absoluto; RRA, reducción del riesgo absoluto; RRR, reducción del riesgo relativo; NNH, número necesario para producir un daño; IC95%, intervalo de confianza del 95%.

Figura 1. Absorción, metabolismo y mecanismo de acción de prasugrel. P2Y₁₂ es el receptor plaquetario de ADP sobre el que actúa el metabolito activo (R-138727) del prasugrel producto de la acción sucesiva de las esterasas intestinales y los citocromos hepáticos.



Bibliografía

1. EMEA. Prasugrel. Ficha técnica. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/emea-combined-h984es.pdf>. Consultado el 25/10/2009.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*. 2007; 357 (10): 2001-15.
3. Wiviott SD, Elliott M, Gibson M, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006; 152 (4):627-35.
4. Sean T. Duggan and Gillian M. Keating. A Review of its Use in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Drugs*. 2009; 69 (12): 1707-26.
5. Deepak, LB. Intensifying Platelet Inhibition-Navigating between Scylla and Charybdis. *NEJM*. 2007; 357(20): 2078-81.
6. Unger EF. Weighing Benefits and Risks-The FDA's Review of Prasugrel. *NEJM*. 2009; 361 (10):942-5.
7. EMEA. Assessment report for Efient. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efient/H-984-en6.pdf>. Consultado el 25/10/2009.
8. Deepak, LB. Prasugrel in Clinical Practice. *NEJM*. 2009; 361(10): 940-2.
9. Serebruany VL. Platelet Inhibition with Prasugrel and Increased Cancer Risks: Potential Causes and Implications. *Am J Med*. 2009; 122 (5):407-8.
10. Scottish Medicines Consortium. Prasugrel 5 and 10 mg Tablets (Efient®). No. (562/09). Disponible en [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/prasugrel%205%20and%2010%20mg%20tablets%20\(Efient\)%20FINAL%20August%202009%20Revised%20Sept%202009.doc%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/prasugrel%205%20and%2010%20mg%20tablets%20(Efient)%20FINAL%20August%202009%20Revised%20Sept%202009.doc%20website.pdf). Consultado el 18-10-2009.
11. Sierra F. Evidence-Based Medicine (EBM) in practice: Applying Number Needed to Treat and Number Needed to Harm. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (8):1661-3.
12. Información técnica de Efient® (Prasugrel) 10 mg comprimidos recubiertos con película. (Fecha de la consulta: 18/01/2010. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verPresen-taciones&codigo=08503009>)

Pregunta clínica: Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y ototoxicidad

Pastor Navarro, MC¹; Zapater Hernández, P²

¹Médico de familia. Responsable Departamental del proyecto Abucasis. Departamento de Salud La Fe.

²Farmacólogo clínico. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Los autores declaran no incurrir en conflicto de intereses.

Caso clínico: paciente varón de 67 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20 mg/día desde hace 10 años, obesidad y osteoartritis cuyos dolores trata con aspirina a demanda. No otros antecedentes de interés ni alergias conocidas. Desde hace cuatro meses refiere un consumo diario de aspirina y paracetamol por incremento del dolor articular. Hace tres semanas ha añadido al tratamiento naproxeno 500 mg/12 horas. Otros tratamientos: Omeprazol 20 mg/día. Acude a la consulta refiriendo una pérdida de audición y desde hace un par de meses la existencia de acúfenos frecuentes. ¿Deberíamos plantearnos realizar una modificación en el tratamiento analgésico pautado a esta paciente?

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo heterogéneo de fármacos, desde el punto de vista de su estructura, que comparten el mecanismo de acción, eficacia y muchos de los efectos adversos de los salicilatos. Con relación al desarrollo de ototoxicidad es muy poco lo que se conoce sobre el riesgo con los distintos AINE. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed de todas las publicaciones en humanos aparecidas entre 1964 y el momento actual que incluyeran los términos "ototoxicity" u "ototoxic drug" y "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal".

En una publicación se ha descrito una serie de cinco pacientes que sufrieron una pérdida auditiva mientras tomaban naproxeno. Tras suspender el naproxeno, sólo dos pacientes recuperaron plenamente la función auditiva quedando el resto con algún tipo de disfunción⁽¹⁾.

En el año 1973 se publicaron los resultados de un estudio (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) en el que se revisaron las historias clínicas de 11.526 pacientes que habían ingresado en los

hospitales de Boston buscando posibles efectos adversos de los tratamientos que les habían sido administrados durante el ingreso hospitalario. En dicha revisión se encontró que 32 pacientes habían desarrollado una pérdida de audición durante su estancia hospitalaria (tres casos por cada 1.000 pacientes estudiados). Cuando se analizó la incidencia de este efecto adverso en función de los fármacos administrados al paciente se observó una frecuencia de 11 casos por cada 1.000 pacientes tratados con ácido acetilsalicílico, similar a la observada con aminoglucósidos (13/1.000 expuesto) y superior a la frecuencia entre los tratados con ácido etacrínico (7/1.000) y quinidina (3/1.000)⁽²⁾.

Se ha descrito una mayor incidencia de este efecto adverso en pacientes que tomaban el ácido acetilsalicílico en formulaciones de acción prolongada⁽²⁻³⁾.

Además, se ha visto que los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de ototoxicidad por los salicilatos que aparece a dosis más bajas que las que causan este tipo de toxicidad en sujetos jóvenes⁽⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por sobredosis de salicilatos se conocen bastante bien: náuseas, vómitos, acúfenos, pérdida de audición, cefalea, estado de confusión, e incremento de la frecuencia respiratoria. En estos casos la pérdida de audición es típicamente leve-moderada y bilateral de forma simétrica. Puede afectar a todas las frecuencias auditivas o en ocasiones sólo a las frecuencias altas. La recuperación se produce en la mayoría de los casos entre 24 y 72 horas de la suspensión del fármaco⁽⁵⁾.

También se ha descrito la aparición temporal de pérdidas auditivas a altas frecuencias con acúfenos asociados (habitualmente en el rango entre 7 y 9 kHz) tras tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico a dosis terapéuticas⁽⁶⁾. De hecho se ha propuesto por algunos autores la aparición de acúfenos en un paciente tratado con salicilatos como un signo inicial del desarrollo de ototoxicidad y un predictor de riesgo de pérdida auditiva⁽⁷⁾.

Se ha estudiado la relación entre las concentraciones séricas de salicilato y el riesgo de ototoxicidad observándose la aparición de este efecto con un rango muy amplio de concentraciones (desde 19,6 a 67 mg/dl o superiores). Muchos autores han defendido que sería más preciso el estudio de las concentraciones séricas de salicilato libre (no unido a proteínas plasmáticas) en este tipo de toxicidad pero no existen estudios que hayan analizado la validez de esta aproximación⁽⁸⁾.

Se piensa que los salicilatos causarían la ototoxicidad por cambios bioquímicos y electrofisiológicos

que tendrían lugar en el oído interno y afectarían la transmisión del impulso nervioso en el octavo par craneal pero no causarían daños estructurales por lo que el efecto es reversible. Otros autores han sugerido la posibilidad de que la acumulación del fármaco a nivel de los pequeños vasos del oído interno causaría un efecto vasoconstrictor (por disminución de prostaglandinas a dicho nivel)⁽⁸⁻⁹⁾.

Considerando el conjunto de esta información debería procederse a recomendar al paciente que nos consulta la suspensión del ácido acetilsalicílico y naproxeno cambiando a otros analgésicos (paracetamol y opioides si precisa) debiendo volver a la consulta transcurridas 72-96 horas que sería el plazo esperable de recuperación o mejoría de los síntomas. Si ésta no ha tenido lugar el paciente debe ser remitido al especialista para un estudio más detallado de su función auditiva.

Bibliografía

1. Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 163-166.
2. Anonymous. Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Drug Induced deafness. *JAMA* 1973; 224: 515-516.
3. Miller RR. Deafness due to plain and long-acting aspirin tablets. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 468-471.
4. Grigor RR, Spitz PW, Furst DE. Salicylate toxicity in elderly patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 60-66.
5. Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et.al. (eds). *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990, 638-681.
6. McCabe PA, Dey DL. The effect of aspirin upon auditory sensitivity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965; 74: 312-325.
7. Mongan E, Kelly P, Nies K, et.al. Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate levels. *JAMA* 1973; 226: 142-145.
8. Brien JA. Ototoxicity associated with salicylates. A brief review. *Drug Saf* 1993; 9: 143-148.
9. Yorgason JG, Fayad JN, Kalinec F. Understanding drug ototoxicity: molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 383-99.

