

Índice

1. Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid
2. Tu notificación puede lanzar una SEÑAL
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

¡NUEVO!



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid

1

Una señal es una hipótesis de una nueva asociación causal o de un nuevo aspecto de una asociación conocida entre la administración de un medicamento y un acontecimiento adverso, generada a partir de información procedente de una o más fuentes, observacionales y experimentales, que se piensa que tiene una probabilidad suficiente como para justificar una actividad de evaluación¹.

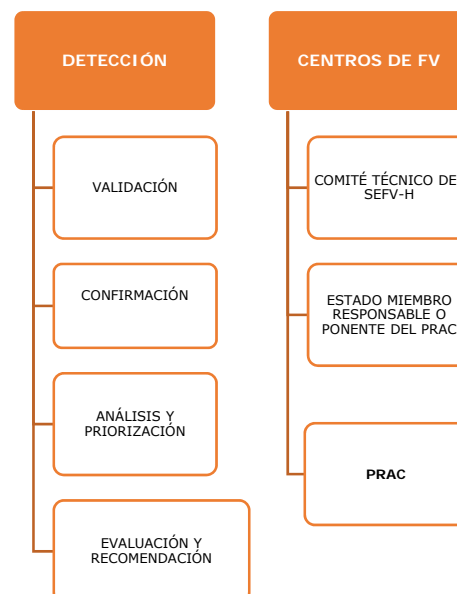
La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) sigue siendo la fuente de información que más frecuentemente identifica señales en farmacovigilancia². Este artículo revisa los procedimientos necesarios para llegar a la evaluación de las señales y el papel de los profesionales sanitarios de Madrid dentro de este proceso.

El proceso de gestión de señales en Europa está coordinado, participan todos los estados miembros y la evaluación se realiza siempre en el Comité de Farmacovigilancia Europeo (PRAC). El PRAC evalúa señales que

previamente han sido validadas, pero antes del proceso de validación es necesario que se identifique la señal. Es en esta fase inicial en la que participan los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia y su fuente de información es la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Figura 1).

Una señal podría ser, por ejemplo, que un medicamento puede producir hepatitis, si previamente esto no aparece descrito en su ficha técnica ni en su prospecto. También sería una señal una interacción con relevancia clínica, cuando se conoce la interacción farmacocinética de los dos medicamentos pero en su ficha técnica se recoge que no tiene relevancia clínica. El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia será el que valide cualquiera de estas señales si la identificación ha sido realizada en un Centro de Farmacovigilancia a partir de las notificaciones recogidas en la base de farmacovigilancia española FEDRA.

Figura 1. Proceso de gestión de señales identificadas a partir de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el SEFV³



SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso en humanos. PRAC: Comité de Farmacovigilancia Europeo

Uno de los primeros aspectos a evaluar es si se trata de una reacción adversa que se desconoce que produce ese medicamento, si es o no desconocida para su grupo terapéutico o medicamentos con acciones farmacológicas similares, si no es conocida pero ya está identificada como un posible riesgo o si es conocida pero no con esa gravedad o con esa frecuencia. La evaluación será diferente en cada supuesto.

Pero en todos ellos, el número de casos notificados será determinante. En general cuanto mayor es la **calidad de la información** de cada notificación (tiempos de la reacción, tiempos de los tratamientos, indicaciones, medicaciones concomitantes, desenlace...etc) menor es el número de casos necesarios para validar la señal (Figura 2) y eso mismo determinará después que el PRAC la confirme.

La pregunta es cómo se preseleccionan las asociaciones fármaco-acontecimiento adverso que tienen alta probabilidad de ser una señal entre las miles que se reciben al año. En las grandes bases de datos de farmacovigilancia como la europea EudraVigilance o la del Centro Colaborador de la OMS VigiBase, a las que se transmiten diariamente cientos de casos, se analizan las asociaciones de términos de reacción adversa y medicamentos que aparecen en un número desproporcionadamente alto respecto a la composición de la base. Sin embargo, en bases más pequeñas, en las que aún se evalúan de forma individual un porcentaje elevado de notificaciones y se pueden predefinir los acontecimientos adversos, los métodos

Figura 2. Evaluación durante la validación de una señal de una RA-medicamento

CONOCIMIENTO
Si está presente en la información pública (FT y prospecto) Si está adecuadamente recogida, en cuanto a descripción clínica, frecuencia, gravedad o factores de riesgo Si está evaluada en el Plan de Gestión de Riesgos, en un informe periódico de seguridad o por el PRAC
SOLIDEZ
Número de casos (excluyendo duplicados) Número de casos consistentes (latencia coherente, retirada positiva, reexposición positiva, causas alternativas excluidas, pruebas de apoyo a la causalidad) Número de casos en el contexto del número de pacientes expuestos Número de casos con reacciones relacionadas (complicaciones o diferentes estadios) Coherencia entre los casos: En latencia de inicio, en la presentación clínica Calidad de la información y su documentación Si existen definiciones oficiales, cuántos casos las cumplen Relación con la dosis Posible mecanismo en función de la farmacología y de la fisiopatología de la reacción Desproporción de notificación
RELEVANCIA
Intensidad y gravedad de la reacción Desenlace, letalidad y resolución Duración, incidencia y tratamiento Si ocurre en el contexto de una interacción farmacológica Si ocurre en población vulnerable (embarazadas, niños, ancianos) o en pacientes con factores de riesgo preexistentes Si ocurre en situaciones especiales de utilización, sobredosis, abuso, errores de medicación
REPRODUCIBILIDAD
Ensayos Clínicos Casos similares en la literatura, incluidos casos con medicamentos del mismo grupo terapéutico Información epidemiológica de la reacción y de la enfermedad de base Hallazgos experimentales sean o no clínicos Información en bases de farmacovigilancia con más notificaciones: EudraVigilance y VigiBase Información de bases de datos sanitarias, con información de las características de los pacientes expuestos y patrones de utilización

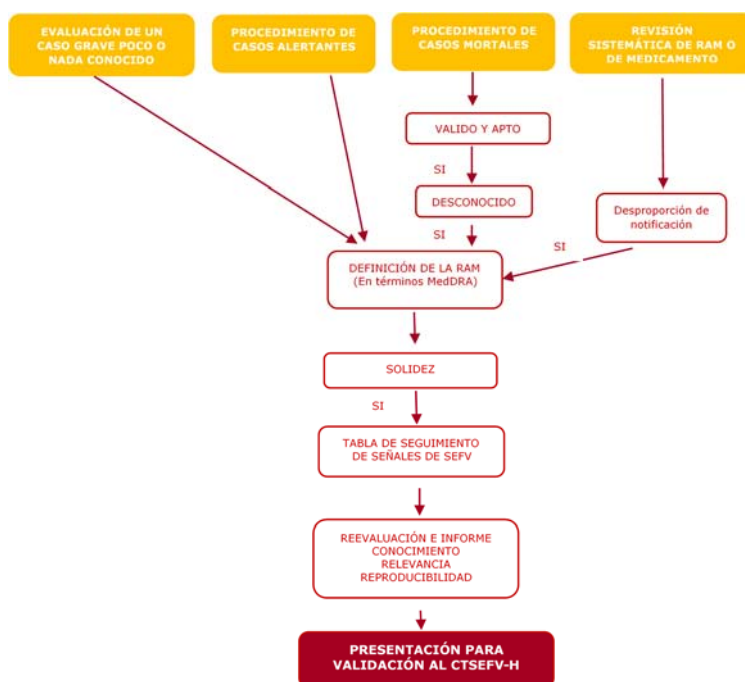
de desproporción de notificación no necesariamente son el desencadenante de la señal. Por ejemplo, un cuadro de hepatitis puede estar definido en la base con múltiples términos, lo que disminuye la sensibilidad de los métodos de desproporción, a no ser que se utilicen términos agrupados o consultas estandarizadas. Sin embargo, si se parte de un caso concreto, desde el principio del proceso se pueden identificar los términos que definen el

problema de salud que estamos analizando. De igual forma se puede elegir la estrategia de **análisis de desproporción de notificación** específico para cada población. Si se trata de un problema con un medicamento que sólo se utiliza en mujeres o que sólo se utiliza en población pediátrica el análisis más eficiente será el que restringe la población de referencia.

Para sistematizar el proceso de identificar señales, en el SEFV-H se ha creado la figura de **caso alertante**, que sería aquél que contiene una sospecha de reacción adversa a un medicamento que ha sido evaluada como desconocida y grave y no contiene información de una causa alternativa más probable o, si el medicamento está en seguimiento adicional, si es poco o nada conocida aunque no se haya considerado grave. Todos los meses se revisan estas asociaciones fármaco-acontecimiento adverso para evaluar si la información disponible podría constituir una señal y del procedimiento se encarga el Centro de Farmacovigilancia que ha recibido el caso alertante (Figura 3).

El procedimiento de casos alertantes está implementado en la nueva base FEDRA3 desde enero de 2019, ya que es un procedimiento que ha demostrado una buena relación con la capacidad de identificar señales en el SEFV. En Madrid, por ejemplo, la proporción de casos alertantes que se reciben, del total de casos alertantes que se reciben en España, se relaciona con la proporción de señales que se

Figura 3. Procedimiento de generación de señales en el CFV de Madrid



CTSEFV-H: Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano

presentan en el Comité Técnico del SEFV, respecto al total de señales presentadas para su validación (Figura 4).

Desde noviembre de 2017 los casos que los ciudadanos o los profesionales sanitarios comunican a las compañías farmacéuticas que son titulares de la autorización de comercialización de un medicamento entran en FEDRA directamente desde EudraVigilance, independientemente de que sean graves o no graves o casos notificados previamente. No se realiza una evaluación individual de cada caso antes de entrar en FEDRA, como sí se hacía antes de noviembre de 2017. Por este motivo mensualmente se revisan todos los casos mortales, dentro del procedimiento de generación de señales del SEFV (Figura 3).

Los casos alertantes y los mortales son procedimientos comunes a todos los Centros de Farmacovigilancia, a estos procedimientos, en Madrid añadimos 2 procedimientos. El primero se parece al de casos alertantes del SEFV aunque incluye los casos graves poco conocidos. El segundo no se realiza de forma sistemática, sino que se hace como resultado de consultas que se reciben en el Centro o de revisiones realizadas para artículos del Boletín RAM. También es frecuente, cuando se evalúa una posible señal con un medicamento, que se analice con qué otros medicamentos se notifica esa RAM. Tanto en la revisión sistemática de medicamentos como en la revisión sistemática de una RAM concreta, el método de identificación de señales es matemático, el de desproporción de notificación (Figura 3).

La misma señal puede ser identificada desde más de un Centro de

Farmacovigilancia, en más de un país europeo, por notificación espontánea y por estudios epidemiológicos. Para hacer más eficiente el procedimiento de generación de señales, se comparte la información desde que se inicia hasta su desenlace final. No es infrecuente que se identifique en España una señal cuando ya la ha identificado el Estado miembro responsable del medicamento o ya ha iniciado su evaluación en el PRAC.

A continuación se recogen algunas de las señales presentadas desde el Centro de Madrid desde 2013, por tanto iniciado el procedimiento por haber recibido una de las notificaciones que conforman la evaluación de la señal. Se han seleccionado señales que dieron lugar a cambios en la ficha técnica y prospecto o a emitir notas informativas desde la AEMPS

Nueva información:

Cambios en la Ficha técnica y en Prospecto apartado 4.8

- Duodopa® (levodopa/carbidopa): Deficiencia de vitamina B12 Polineuropatía con frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Inzitan® (dexametasona, lidocaína, tiamina, cianocobalamina): Hipo con frecuencia desconocida SUSPENDIDO (29/12/2017)
- Celestone Cronodose® (betametasona): Hipo
- Gardasil® (vacuna del papiloma humano): Encefalomielitis aguda diseminada*. Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vildagliptina: Lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide buloso con frecuencia no conocida

Cambios en advertencias y precauciones 4.4

- Cosentyx® (secukinumab): Enfermedad inflamatoria intestinal. Se han notificado nuevos casos o exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Cosentyx® a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los pacientes se deben vigilar estrechamente

Información reforzada:

Cambios en apartado 2 Composición y apartado 4.3 Contraindicaciones

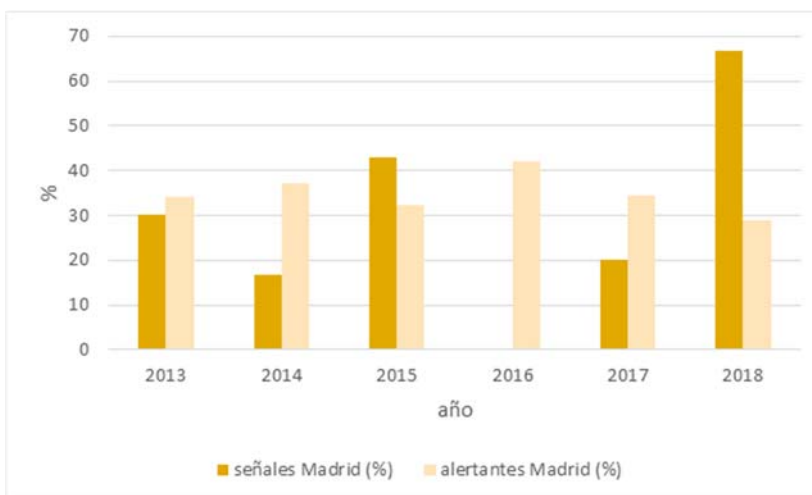
- Ferplex® Lactoferrina® y Ferrocur. Composición: Cada vial de 15 ml de solución oral contiene: Hierro proteínsuccinilato 800 mg (contiene proteína de la leche) Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a las proteínas de la leche ya que contiene caseína y pueden producirse reacciones alérgicas.

Nota informativa

- Vitamina D: Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría

De las 18 señales presentadas por el Centro de Farmacovigilancia de Madrid desde 2013 cinco aún están en seguimiento, pendientes de que se realice o no un estudio, de los resultados de estudios ya en marcha o de los informes periódicos de seguridad posteriores a la validación de la señal.

Figura 4. Relación entre los casos alertantes recibidos en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid y las señales presentadas dentro del SEFV-H



Bibliografía

1. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012. Art 19 (1)
2. Farçaz A. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014–2017. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018; 11(10):1045–1051
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1) en https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf