

A notificación espontánea. Novas de seguridade

Índice

1. A notificación espontánea. Outro xeito de salvar vidas
 - 1.1 Proceso de notificación espontánea
 - 1.2 Que é un sinal de alerta?
2. Topiramato. Riscos asociados ao embarazo
3. Ésteres de omega 3 e fibrilación auricular
4. Sinal con relación a un erro de medicación. Bisolvon compositum
5. Cambios na ficha técnica por sinais avaliados no PRAC

1. A notificación espontánea. Outro xeito de salvar vidas

Os medicamentos autorizados pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS) son avaliados valorando a súa calidade, eficacia e seguridade. Para ser comercializados teñen que presentar unha relación beneficio/risco favorable.

Non obstante, para coñecer o perfil de seguridade dun medicamento é preciso facer un seguimento continuo e coidadoso durante toda a súa vida. Isto permite identificar os efectos adversos non detectados ata ese momento, minimizar os riscos asociados ao seu uso, e garantir a seguridade dos pacientes.

O sistema de notificación espontánea de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos (RAM) é o método máis eficiente para identificar problemas de seguridade relacionados co uso dos medicamentos unha vez comercializados. Na táboa 1 figuran algúns dos beneficios do sistema de notificación espontánea.

Táboa 1: Beneficios do sistema de notificación espontánea

- Evita futuros danos
- Permite dispoñer de medicamentos máis seguros
- Mellora a información sobre os medicamentos
- Posibilita a prescrición e o uso máis seguro
- Mellora a seguridade do paciente e a saúde pública

1.1. Proceso da notificación espontánea

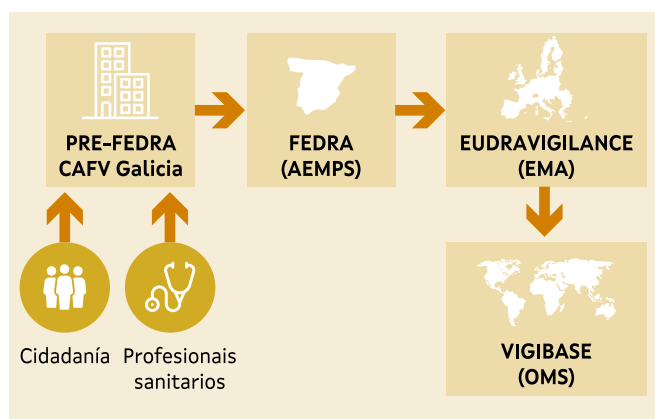
Ante unha sospeita de RAM, os profesionais sanitarios temos a obriga de notificala e o xeito máis doado de facelo é a través do formulario dispoñible en www.notificaram.es

As notificacións chegan aos centros de farmacovixilancia autonómicos (CAFV). A información recibida é validada, codificada e avaliada previamente a ser rexistrada na base de datos de Farmacovixilancia Española de Sospeitas de Reaccións Adversas (FEDRA).

No centro de Farmacovixilancia de Galicia cumprimos coa lei de protección de datos e unha vez rexistrada a información en FEDRA os datos persoais quedan enmascarados.

As sospeitas de reaccións adversas rexistradas en FEDRA posteriormente introdúcense nas bases de datos EudraVigilance e VigiBase, as cales dependen da Axencia Europea do Medicamento (EMA) e da Organización Mundial da Saúde (OMS), respectivamente. Estas bases de datos teñen acceso público e permiten coñecer as diferentes sospeitas de RAM notificadas en relación cos medicamentos comercializados (figura 1).

Figura 1: Proceso da notificación espontánea



O sistema de notificación espontánea ten como principal obxectivo a detección de sinais de alerta.

1.2. Que é un sinal de alerta?

Un sinal é a información procedente dunha ou varias fontes que suxire unha nova asociación causal ou un novo aspecto dunha asociación xa coñecida entre un medicamento e un acontecemento adverso.

A notificación dunha RAM non descrita na ficha técnica dun medicamento, ou mesmo unha xa coñecida cando se notifica con maior frecuencia ou de diferente xeito do esperado, poden constituír un sinal.

A identificación de sinais é un proceso complexo que require dunha revisión coidadosa, informada, sistemática e estandarizada das notificacións recibidas.

Nos CAFV analízase de maneira individual, caso por caso, a relación entre a administración do medicamento sospeitoso e a aparición da sospeita de RAM notificada. Nesta avaliación o Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) utiliza o algoritmo Karl-Lasagne modificado. Valóranse diferentes ítems. Na táboa 2 móstranse algunhas das posibilidades de resposta máis comúns.

Canta maior sexa a calidade da información que se achega en cada notificación (datas de RAM, duración do tratamento, reexposición, medicación concomitante, desenlace...) máis doado será establecer a causalidade entre a administración do medicamento e a aparición da RAM, e menor vai a ser o número de casos precisos para validar o sinal.

Ante un potencial sinal é preciso facer unha análise cualitativa dos casos identificados en FEDRA e poderanse revisar outras bases de datos e publicacións científicas.

Para coñecer a forza da asociación entre o medicamento e a reacción adversa faise unha análise cuantitativa dos casos rexistrados en FEDRA. Valórase se os casos observados son superiores aos casos esperados, análise de desproporción. Para isto utilízanse distintos estatísticos como poden ser a Odds Ratio notificada (ROR) e o coeficiente de información (CI).

Cómpre facer unha análise epidemiolóxica baseada nos criterios de Bradford-Hill durante todo o proceso.

Táboa 2: Algoritmo do Sistema Español de Farmacovixilancia (resumido)

Secuencia temporal medicamento-RAM	Coherente Incompatible
Coñecemento previo da RAM	Coñecida: ficha técnica Referencias ocasionais: Micromedex, UpToDate Descoñecida
Efecto retirada do medicamento	Mellora ou non coa retirada Mellora ou non sen a retirada
Reexposición ao medicamento	Positiva: aparece a mesma reacción Negativa: non aparece a mesma reacción Non hai reexposición
Causas alternativas ao medicamento	Situacións clínicas, patoloxías ou factores contribuíntes á aparición da reacción adversa Probas complementarias que fortalecen a relación causal

Táboa 3: Medidas adoptadas para mellorar a seguridade dos medicamentos

Risco aceptable nas mesmas condicións de uso autorizadas	Risco aceptable noutras condicións de uso	Risco inaceptable
Informar sobre a RAM Difundir medidas de prevención	Engadir as contraindicacións,...	Retirada do mercado: – Inmediata – Progresiva
	Restrición a certos grupos	
	Realización de probas clínicas ou analíticas	
	Restrición da prescrición: – Diagnóstico hospitalario – Uso hospitalario – Prescrición por especializada	
	Restrición de certas presentacións	

Unha vez feita a avaliación, elabórase un informe que se presenta no Comité Técnico do SEFV-H, (CTSEFV-H). De considerar que a información dispoñible apoia o posible sinal, este queda validado.

A continuación, o Comité Europeo de Avaliación de Riscos en Farmacovixilancia (PRAC) nomea un relator que lidera a avaliación de todos os datos recompilados. De seguido, este Estado membro confirma se hai que facer unha avaliación do beneficio-risco. Neste caso, solicítalle máis datos ao titular de autorización de comercialización (TAC). Tras a reavaliación o PRAC emite unhas recomendacións que teñen que ser referendadas por outros comités da EMA. O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) é o responsable no caso de medicamentos centralizados e o Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) no caso dos medicamentos descentralizados. Se hai discrepancia entre o PRAC e estes comités, é a Comisión Europea a que toma a decisión final, que é de obrigado cumprimento para todos os Estados membros (figura 2).

Con base na decisión final, adóptanse as medidas oportunas para previr os novos riscos. Estas medidas móstranse na táboa 3.

Dende a AEMPS estas medidas difúndense de diversas maneiras:

- Notas informativas ou de seguridade
- Información de prevención de riscos
- Boletíns de farmacovixilancia
- Infografías

A notificación espontánea permitiu que o SEFV-H iniciara o estudo de numerosos sinais, para seguir facéndoo é imprescindible a colaboración de todos os profesionais sanitarios. Ante calquera evento adverso que non se poida descartar por outras causas e sempre que haxa un medicamento implicado, débese notificar.

Figura 2: Procedemento na xestión dun sinal



2. Topiramato. Riscos asociados ao embarazo

O topiramato é un derivado sulfamato da D-frutosa. Descoñécese o mecanismo exacto polo que exerce o seu efecto anticonvulsivante e profiláctico da xaqueca. A súa actividade pode deberse a unha combinación de posibles mecanismos: bloquea as canles de sodio dependentes da voltaxe neuronal, aumenta a actividade do GABA (A), antagoniza os receptores de glutamato AMPA/kainato e inhibe debilmente a anhidrase carbónica.

En outubro do 2023, o PRAC fixo unha avaliación dos novos estudos observacionais. Os resultados reflicten o aumento do risco de trastornos no neurodesenvolvemento tras o uso do topiramato no

embarazo. O Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) aprobou novas restricións de uso e a introdución dun programa de prevención de embarazo para mulleres con capacidade de xestación.

Dous destes estudos empregan datos de rexistros sanitarios e sociais de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega e Suecia entre 1996-2017. Os nados neste período foron máis de 4 millóns. Excluíronse, entre outros, os que presentaban trastornos cromosómicos.

Na táboa 4 móstrase o incremento do risco (estudo de Bjørk et al., 2022 e o estudo de Dreier et al., 2023).

No estudo de Bjørk et al., 2022, suxírese que os nados de nais con epilepsia que estiveron expostos ao topiramato no útero poden ter maior risco de trastornos do neurodesenvolvemento (TND), en particular trastornos do espectro autista (TEA), e discapacidade intelectual (DI). No estudo de Dreier et al., 2023, observouse un maior risco de trastorno por déficit de atención con hiperactividade (TDAH), en comparación cos nados de nais con epilepsia que non toman medicamentos antiepilépticos.

En ambos os dous estudos móstrase un maior risco co topiramato (aínda que tamén o houbo con outros antiepilépticos).

Táboa 4: Topiramato. Resultados dos estudos observacionais que deron lugar ao sinal

E. Bjørk et al.	
TEA	a(HR): 2,77 (IC 95 % 1,35 - 5,65)
DI	a(HR): 3,47 (IC 95 % 1,4 - 8,63)
TND	a(HR): 2,13 (IC 95 % 1,13 - 4,01)
E. Dreier et al.	
TDAH	a(HR): 2,38 (IC 95 % 1,40-4,06)

O PRAC tamén confirmou o aumento do risco de defectos conxénitos e a redución do crecemento do feto cando as nais reciben topiramato durante o embarazo. Este é un risco aproximadamente 3 veces maior de beizo leporino, padal fendido, hipospadias e anomalías que afectan diferentes sistemas corporais en comparación co grupo de referencia non exposto.

O topiramato está autorizado dende 1998. En FEDRA non se rexistraron notificacións con relación a estas reaccións adversas. Isto pode ser debido a que son reaccións diferidas no tempo, e non é doado establecer unha relación causal no momento da aparición. A realización destes estudos permite a detección deste

tipo de sinais. De aí a necesidade de promover estes rexistros.

Táboa 5: Topiramato. Resumo dos riscos, contraindicacións e precaucións

Riscos
<ul style="list-style-type: none"> Malformacións conxénitas maiores: beizo leporino, padal fendido, hipospadias, anomalías en varios sistemas corporais Trastornos do neurodesenvolvemento: TEA, DI, TDAH
Contraindicacións
<ul style="list-style-type: none"> Embarazo Risco de embarazo: agardar polo menos 4 semanas despois de suspender o tratamento
Precaucións
<ul style="list-style-type: none"> Proba de embarazo antes de iniciar o tratamento Información completa para comprender os riscos das usuarias do topiramato (precaución ante a menarquía) Uso dun ou máis métodos anticonceptivos. Ante unha posible interacción con anticonceptivos hormonais sistémicos usar tamén un método barreira



Figura 3: Tempos de espera no uso de topiramato ante un embarazo

3. Ésteres de omega 3 e fibrilación auricular

Os medicamentos que conteñen ésteres etílicos do ácido omega-3 están indicados para a redución dos niveis de triglicéridos (hipertrigliceridemia) cando a resposta á dieta e a outras medidas non farmacolóxicas non resultan axeitadas. Os seus principais compoñentes son: o ácido eicosapentanoico (EPA) e o ácido docosahexanoico (DHA).

O PRAC avaliou os datos de varias revisións sistemáticas e a metaanálise de amplos ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECA), nos que participaron máis de 80.000 pacientes na súa maioría con

enfermidades cardiovasculares ou factores de risco cardiovascular.

Os datos destes estudos mostraron un aumento do risco de fibrilación auricular (FA) dosedependente. O risco observado resultou ser maior cunha dose de 4g/día (ver táboa 6).

Con base nisto actualizárase a ficha técnica.

Táboa 6: Medicamentos omega-3 e FA. Resultado dos estudos

Estudo	Resultado
Lombardi et al.	RT 1,37 (IC 95 %: 1,22-1,54) p<0,001
Gencer et al. >1 g/día	HR 1,25 (IC 95 %: 1,07- 1,46) p=0,013
≤ 1 g/día	HR 1,49 (IC 95 %: 1,04-2,15) p=0,042
Yan et al.	HR 1,12 (IC 95 %: 1,03-1,22) p=0,024
	RR 1,32 (IC 95 %: 1,11-1,58; p=0,002

Que debemos facer os profesionais? Aconsellar os pacientes a tratamento con estes fármacos que no caso de síntomas de FA (mareos, astenia, palpitacións ou dificultade para respirar), nolo comuniquen. Neste suposto, o tratamento debe suspenderse de forma permanente.

4. Sinal con relación a un erro de medicación

Bisolvon compositum

O Bisolvon compositum é un medicamento antitusivo de venda libre. A súa composición é dextrometorfano e difenhidramina. Esta presentación está dotada dun vaso dosificador cunha dobre medición 5 e 15 ml. Recentemente, presentouse no CTSEFV-H un sinal que fai referencia a unha sobredose accidental con este medicamento. Administrar un volume de 15 ml por parte do paciente supón triplicar a dose máxima.



5. Cambios na ficha técnica (FT) por sinais avaliados no PRAC

O PRAC, con relación á información derivada do estudo dos sinais detectados, informou da actualización na FT dos medicamentos (ver táboa 7).

Táboa 7: Cambios na FT sobre sinais avaliados polo PRAC (apartados 4.4 ou 4.8)

Data	Medicamento	Nova reacción adversa
Setembro	Azacitidina	4.8 Vasculite cutánea. Frecuencia non coñecida
Outubro	Dapagliflozina	4.8. Fimose/fimose adquirida simultaneamente con infeccións xenitais. Nalgúns casos, requiriuse a circuncisión
Novembro	Axicabtagene ciloleucel	4.4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Novembro	Dabrafenib	4.8. Neuropatía periférica
Novembro	Trametinib	4.8. Neuropatía periférica
Novembro	Pirfenidona	4.8. Reacción farmacolóxica con eosinofilia e síntomas sistémicos (DRESS)

Glosario de termos:

AEMPS: Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. Axencia estatal adscrita ao Ministerio de Sanidade responsable de garantir a calidade, a seguridade, a eficacia e a correcta información dos medicamentos e dos produtos sanitarios.

CMDh: Grupo Europeo de Coordinación. Este é un organismo regulador de medicamentos que representa os Estados membros da Unión Europea (UE), Islandia, Liechtenstein e Noruega.

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano. Este é un organismo encargado da avaliación inicial das solicitudes de autorización de comercialización en toda a UE. Ademais avalía a introdución de modificacións e considera as recomendacións do PRAC sobre a seguridade dos medicamentos comercializados e, cando sexa necesario, recoméndalle á Comisión Europea cambios na autorización de comercialización dun medicamento.

CTSEFV-H: Comité Técnico do Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano. Este organismo é un órgano de coordinación que está formado polos representantes dos centros autonómicos de farmacovixilancia e polos membros da División de Farmacoepidemioloxía e Farmacovixilancia da AEMPS, ademais de por un vogal da Inspección Xeral de Sanidade da Defensa.

EMA: Axencia Europea de Medicamentos. Este organismo garante a avaliación científica, a supervisión e o seguimento dos medicamentos de uso humano e veterinario na Unión Europea (UE).

Eudravigilance: é a base de datos de farmacovixilancia europea que recolle información sobre seguridade, e favorece o intercambio da información relevante sobre seguridade entre os Estados membros.

FEDRA: Farmacovixilancia Española Datos das Sospeitas das Reaccións Adversas. Trátase dunha base de datos que contén as notificacións de sospeitas de reaccións adversas a medicamentos (RAM) de uso humano.

PRAC: Comité Europeo de Avaliación de Riscos en Farmacovixilancia segundo a súas siglas en inglés. Entre as súas funcións inclúe a detección, a avaliación, a minimización e a comunicación dos riscos de reaccións adversas, tendo en conta os efectos terapéuticos do medicamento.

RAM: reaccións adversas a medicamentos. Defínese como calquera resposta nociva e non intencionada a un medicamento.

Reacción adversa grave: calquera reacción adversa que ocasione a morte, poida poñer en perigo a vida, esixa a hospitalización ou a súa prolongación, ocasione unha discapacidade ou invalidez significativa ou persistente, unha anomalía conxénita ou defecto de nacemento, ou produza unha enfermidade importante (que poña en risco o paciente ou requira unha intervención para previr algún dos desenlaces anteriores).

Reacción adversa inesperada: calquera reacción adversa cuxa natureza, gravidade ou consecuencias non sexan coherentes coa información descrita na ficha técnica do medicamento.

SEFV-H: Sistema Español de Farmacovixilancia de Medicamentos de Uso Humano. Trátase dun sistema de farmacovixilancia para facilitar a recollida da información sobre os efectos adversos que poden ocasionar os medicamentos. Ten como obxectivo principal reunir os casos de sospeita de reacción adversa a medicamentos (RAM) que identifican os profesionais sanitarios ou a cidadanía.

TAC: titular da autorización de comercialización dun medicamento. Utilízase para referirnos ao laboratorio ou á compañía farmacéutica responsable do medicamento.

VigiBase: é a base de datos de farmacovixilancia da organización mundial da saúde.

Bibliografía:

1. Farçaş A, Măhălean A, Bulik NB, Leucuta D, Moçoşan C. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014-2017. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Oct;11(10):1045-1051. doi: 10.1080/17512433.2018.1526676. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30269618
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Ed. Masson- Salvat. 2.ª edición, 1993
3. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Mar;107(3):521-529. doi: 10.1002/cpt.1678. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31621897; PMCID: PMC7027976
4. Rodríguez Pascual A. Alertas y reacciones adversas de medicamentos. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006, p. 69-76

5. Boas prácticas do sistema español de farmacovixilancia de medicamentos de uso humano. AEMPS
6. Guía de boas prácticas en farmacovixilancia. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf
7. Real decreto 577/2013, do 26 de xullo, polo que se regula a farmacovixilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidade, Servizos Sociais e Igualdade, BOE núm. 179, do 27 de xullo de 2013. Referencia: BOEA- 2013-8191.
8. Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña BFV_2022_20_03_cas.pdf (gencat.cat)
9. Base de datos europea de informes de sospeitas de reaccións adversas. <https://www.adrreports.eu/es/>
10. Informe sobre sospeitas de reaccións adversas notificadas a medicamentos de uso humano ou acontecementos adversos ocorridos despois da vacinación. Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (aemps.gob.es)
11. Base de datos de informes de sospeitas de reaccións adversas da OMS [VigiAccess](https://vigiaccess.org/)
12. Medidas para evitar a exposición do topiramato durante o embarazo. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>
13. Nota de seguridade. Topiramato: novas medidas para evitar a exposición en mulleres embarazadas. <https://extranet.sergas.es/Farmac/Docs/gal/Farmacia/archivos/NI-2023-019-01%20Topiramato.pdf>
14. Carta de seguridade dos profesionais sanitarios. **Topiramato: novas restricións para previr a exposición no embarazo**
15. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269
16. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807
17. Carta de seguridade dos profesionais sanitarios. **Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento do risco de fibrilación auricular dose dependente en pacientes con enfermidades cardiovasculares establecidas ou factores de risco cardiovascular**
18. Recomendacións do PRAC sobre sinais de seguridade. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>



Lémbraleslles aos profesionais sanitarios a obriga de notificar as sospeitas de reaccións adversas dos medicamentos autorizados, incluídas as detectadas en medicamentos usados en condicións diferentes ás autorizadas. Estas notificacións enviaranse o máis rapidamente posible ao centro autonómico de farmacovixilancia correspondente, consonte o artigo 6.1 do Real decreto 577/2013.

Como se notifica?

A través do formulario electrónico de notificación, dispoñible en:

<https://www.notificaram.es>

RAM que deben ser notificadas

TODAS as sospeitas de reaccións adversas ou acontecementos adversos, aínda que se lles dará prioridade a:

- TODAS as sospeitas de reaccións con medicamentos novos e con seguimento adicional (identificadas co pictograma do triángulo negro invertido ▼).
- TODAS as sospeitas de reaccións inesperadas.
- TODAS as sospeitas de reaccións graves.
- Cando as sospeitas de reaccións adversas sexan consecuencia dun erro de medicación, especificarase esta circunstancia na tarxeta amarela (formato papel ou formulario electrónico).

Autores: A. Gil Valiño
M. V. Santiago Nieto
J. A. Valcárcel Nogueira

Revisoras: Carmen Casal Llorente, Raquel Montáns García

ISSN: 1887-0538

Centro de Farmacovixilancia de Galicia
Servizo de Calidade e Seguridade de Medicamentos e
Produtos Sanitarios
Subdirección Xeral de Farmacia
Servizo Galego de Saúde
Edificio administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
Tfno.: 881 543 677; 881 547 453
Correo electrónico: farmacovixilancia@sergas.es

