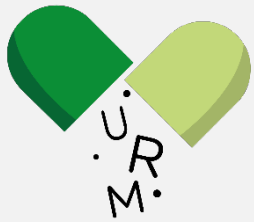


/Salut



Generalitat
de Catalunya



Reaccions adverses a medicaments: diagnòstic i maneig eficient

Glòria Cereza Garcia

Metgessa Farmacòloga Clínica

Centre de Farmacovigilància de Catalunya

Subdirecció General d'Ordenació i Qualitat Sanitàries i Farmacèutiques

Departament de Salut

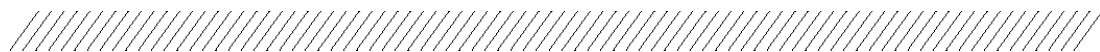


- Introducció
- Objectius de la farmacovigilància
- Reaccions adverses a medicaments: definició i classificació
- Identificació i maneig de reaccions adverses a medicaments
- El Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H)
- Programa de Targeta Groga: què cal notificar?
- Recursos

- **Amb l'ús de medicaments el risc zero no existeix.**
- Les **reaccions adverses** a medicaments són motiu freqüent d'aturada precoç del tractament, de consulta mèdica o d'ús de medicaments addicionals per millorar o curar els símptomes. De vegades, provoquen ingrés hospitalari o allarguen l'hospitalització i, ocasionalment, causen la mort del pacient.
- L'estudi de les reaccions adverses dels medicaments mitjançant els **sistemes de farmacovigilància** ha portat a incorporar noves reaccions adverses, ampliar el ventall d'advertències, precaucions o de contraindicacions dels medicaments i alguns fins i tot han hagut de ser retirats del mercat després de la seva autorització i comercialització.

O1

OBJECTIUS DE LA FARMACOVIGILÀNCIA



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



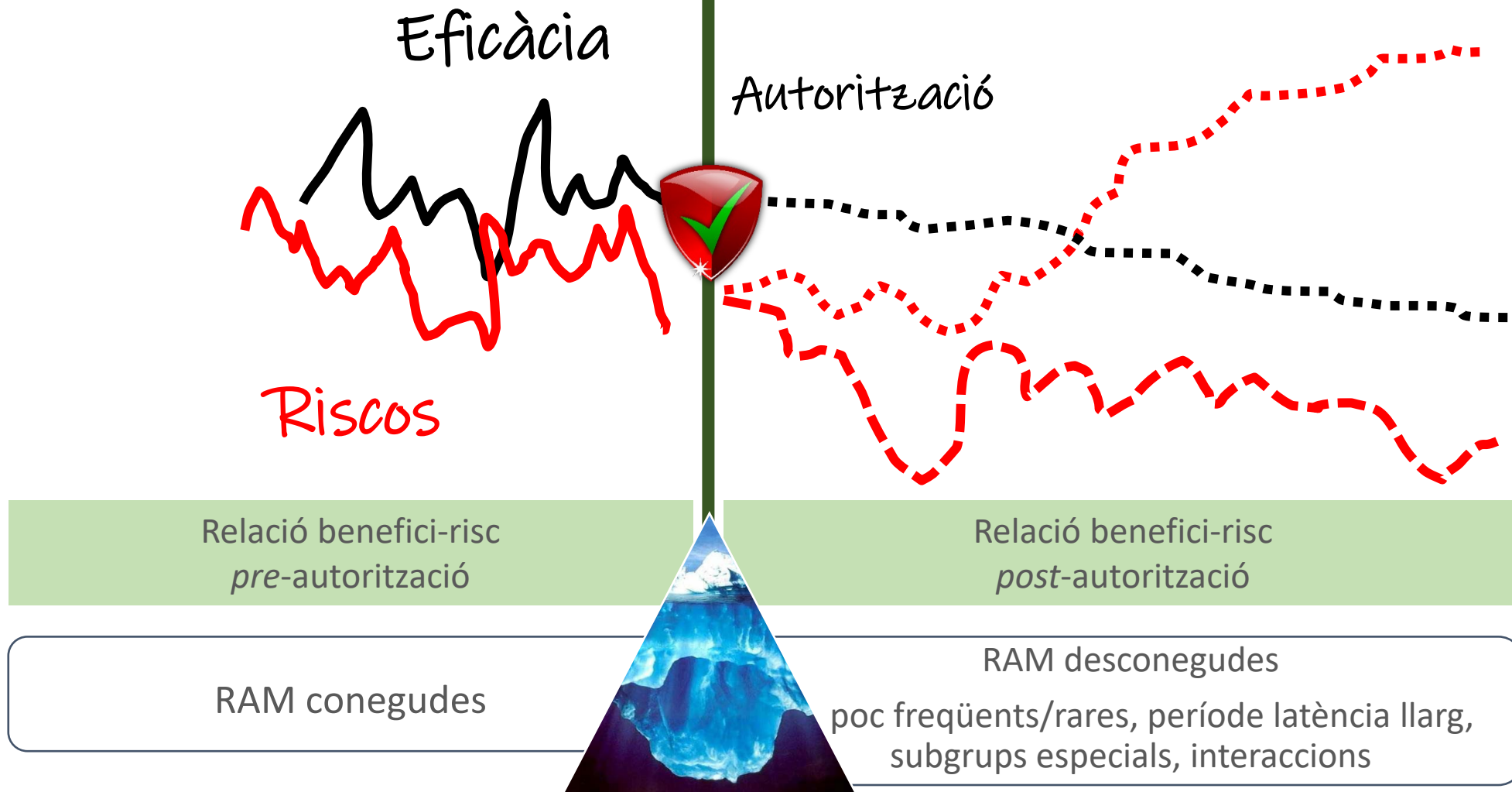
/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**

- La farmacovigilància (FV) és la ciència i les activitats relacionades amb la detecció, l'avaluació, la comprensió i la prevenció dels efectes adversos o qualsevol altre problema relacionat amb els medicaments.
- Objectius:
 - **Prevenir** els danys derivats de les reaccions adverses amb l'ús de medicaments
 - **Promoure l'ús segur i eficaç dels medicaments**, en particular amb l'aportació d'informació oportuna sobre la seguretat dels medicaments als pacients, als professionals sanitaris i al públic.

La FV és, per tant, una activitat essencial que permet l'ús segur dels medicaments i contribueix a la protecció de la salut dels pacients -qualitat de l'assistència sanitària i seguretat del pacient- i de la salut pública.

Ús clínic



Anàlisi del risc

Gestió del risc

Relació benefici-risc

Identificació

Caracterització i
quantificacióAvaluació i
presa de
decisionsComunicació i gestió
dels riscosAvaluació
mesures
minimització de
riscos

1

2

3

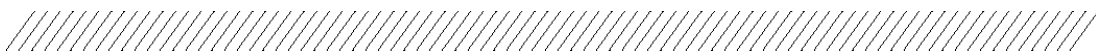
4

5

Avaluació permanent de la seguretat dels medicaments

O2

REACCIONS
ADVERSES
A MEDICAMENTS:
DEFINICIÓ
I CLASSIFICACIÓ



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**

Reacció adversa

- Qualsevol resposta **nociva** i no intencionada a un medicament
- Inclou les conseqüències clíniques perjudicials derivades de la **dependència**, l'**abús** i l'**ús incorrecte**; les causades per l'**ús fora de les condicions autoritzades** i les **causades per errors de medicació**

Reacció adversa greu

- Qualsevol reacció adversa que ocasiona la **mort** del pacient, **amenaça la vida**, causa **hospitalització o allarga l'hospitalització**, ocasiona una **discapacitat o invalidesa significativa o persistent**, o constitueixi una **anomalia congènita o defecte de naixement**. També aquelles que es considerin **clínicament rellevants** encara que no compleixin els criteris anteriors de gravetat.

Reacció adversa inesperada/desconeguda

- Qualsevol reacció adversa de naturalesa, gravetat o conseqüències **no coherents** amb la informació descrita a la **fitxa tècnica** del medicament

RAM: ALTRES TERMINOLOGIES



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

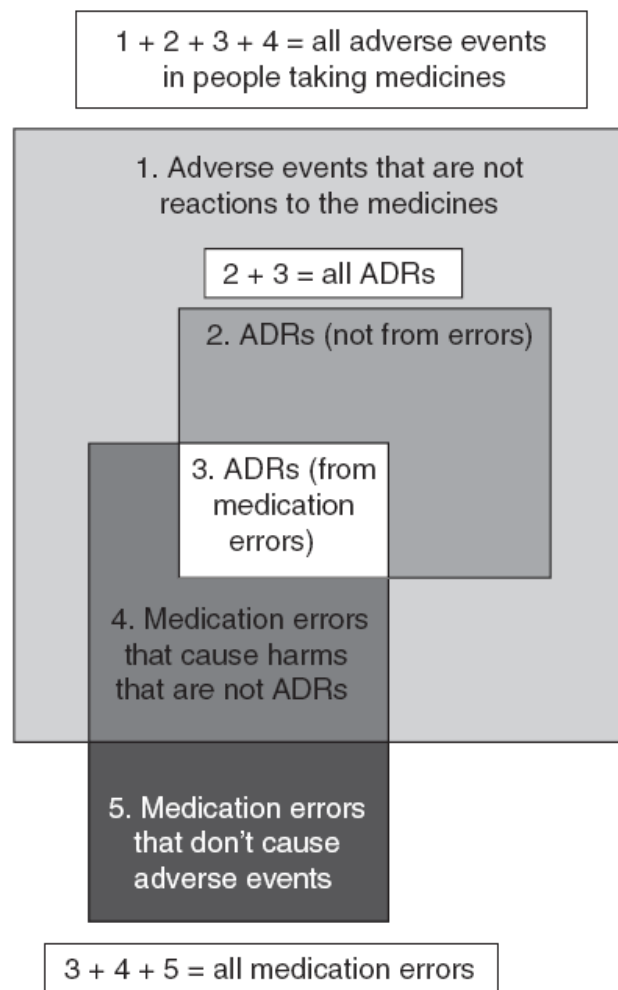


/Salut



Generalitat
de Catalunya

- **Efectes col·laterals** (propis de l'acció farmacològica del medicament, però la seva aparició no es el que busquem: hipotensió per bloquejadors $\alpha 1$ adrenèrgics en la hipertrofia benigna de pròstata)
- **Efectes secundaris** (conseqüència del efecte farmacològic que busquem: disàrtria secundària a l'efecte sedant de les benzodiazepines)
- **Efectes idiosincràtics** (sensibilitat especial a un medicament, generalment per polimorfismes genètics que determinen peculiaritats en els sistemes enzimàtics implicats en la seva metabolització: broncoespasme per timolol conjuntival en hidroxiadors febles)
- **Reaccions d'hipersensibilitat** (per mecanismes immunològics): tipus I hipersensibilitat immediata o anafilaxi (IgE), II, III o IV
- **Sobredosificació relativa** (medicament que administrat a les dosis habituals augmenta les seves concentracions plasmàtiques per causes farmacocinètiques)



Error de medicació

- Fallida no intencionada en el procés de prescripció, dispensació o administració d'un medicament sota e control del professional sanitari o del ciutadà que pren el medicament.
- Els **errors de medicació que ocasionen un dany en el pacient es consideren reaccions adverses**, excepte aquells derivats de la fallida terapèutica per omissió del tractament.

Fig. 1. A Venn diagram showing the relation between adverse events, adverse drug reactions, and medication errors; 'adverse drug events,' as defined by Bates et al.,^[6] would encompass areas $2 + 3 + 4$. **ADRs** = adverse drug reactions.

Aronson, JK; Ferner, RE. Clarification of terminology in drug safety.. Drug Safety 2005; 28(10):851-70.

RAM: CLASSIFICACIÓ PER MECANISME DE PRODUCCIÓ



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya

A

B

C

D

E

RAM	Característiques	Ejemplos
Tipo A <i>Augmented</i>	Dependen del mecanisme de acció del fármaco Son dosis-dependientes Son predecibles Son frecuentes Tienen una baja mortalidad <i>Efecto colateral</i> <i>Efecto secundario</i>	- Hiponatremia por diuréticos - Úlcus gastrointestinal por AINE - Infecciones por inmunosupresores - Hiperpotasemia por IECA - Hemorragia por anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios - Neutropenia por inmunosupresores - Vómitos por opioides - Alopecia por quimioterápicos - Xerostomía por antidepresivos tricíclicos - Bradicardia o bloqueo auriculoventricular por betabloqueantes
Tipo B <i>Bizarre</i>	No se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco Son impredecibles Son infrecuentes Tienen una alta mortalidad <i>Idiosincrasia</i> <i>Hipersensibilidad</i>	- Nefritis intersticial por AINE - Síndrome de Stevens-Johnson por alopurinol - Síndrome de DRESS por carbamazepina - Hepatitis por amoxicilina-clavulánico - Agranulocitosis por metamizol - Anemia hemolítica por sulfamidas en pacientes con déficit de G6PD - Shock anafiláctico por penicilina
Tipo C <i>Chronic</i>	Se relacionan con la dosis y con la duración del tratamiento (dosis acumuladas) <i>Tolerancia</i>	- Supresión del eje HHS por corticoides - Osteoporosis por corticoides o por heparina - Fibrosis hepática por amiodarona - Tumor hepático benigno por contraceptivos hormonales orales - Morfina
Tipo D <i>Delayed</i>	Ocurren o se observan tiempo después de finalizar el tratamiento <i>Teratogenia</i> <i>Carcinogénesis</i>	- Focomelia por talidomida - Síndrome de Moebius por misoprostol - Defectos del tubo neural por carbamacepina - Linfoma por fenitoína o ciclofosfamida - Timoma por adalimumab - Melanoma por fingolimod
Tipo E <i>End of treatment</i>	Ocurren tras la retirada brusca del fármaco	- Síndrome de retirada por opioides - Síndrome de interrupción por ISRS

AV: auriculoventricular; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; DRESS: *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; HHS: hipotálamico-hipofisario-suprarrenal; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; G6PD: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya

- Els efectes indesitjats per medicaments són una causa important de malaltia i una càrrega per al sistema sanitari.
- Els efectes 10-15% de tots els ingressos hospitalaris (2-5% mortals)
- 5-10% de la patologia visitada a atenció primària
- 25-30% dels pacients hospitalitzats
- Gravetat (4a causa de mort als EUA)
- Prevenibles (44-100% són de tipus A; 3-4% per interaccions)

Impacte sobre la QUALITAT de l'assistència sanitària

Impacte sobre la SEGURETAT del pacient



RESEARCH ARTICLE

Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis

Widya N. Insani^{1,2}, Cate Whittlesea¹, Hassan Alwafi^{1,3}, Kenneth K. C. Man^{1,4}, Sarah Chapman⁵, Li Wei^{1*}

- Prevalença del 8,3%, més alta entre la gent gran (28,4%)
- Aproximadament un 20% es podien prevenir
- La majoria de les RAM eren de gravetat lleu-moderada (> 76%)
- > 62% van requerir canvis en la pauta farmacològica
- El 50% dels pacients refereixen que la RAM els hi va interferir a la feina, l'oci o les activitats de la vida diària; i els hi va causar malestar/ansietat

Paper crític dels professionals sanitaris d'AP en el reconeixement de les RAM per minimitzar l'impacte

Prevalence, risk factors and main drug reactions leading to hospital admission

Consuelo Pedrós • Beatriz Quintana • Mireia Rebolledo •
Núria Porta • Antoni Vallano • Josep Maria Arnau

Received: 11 October 2013 / Accepted: 8 December 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Purpose To assess the prevalence of hospital admission related to adverse drug reactions (ADRs) in a third-level hospital, to analyse the associated factors, and to describe the reactions and the drugs involved.

Methods A cross-sectional study was conducted for a 120-day period. Patients that were urgently hospitalized entered the study. The primary endpoint was the ADR-related urgent admission. A descriptive analysis of demographic, clinical, and drug-related variables was performed. The association between the likelihood of urgent admission due to ADRs and age, gender, and number of drugs used was analysed. A descriptive analysis of the suspected drugs and the reactions in ADR-related admissions was performed.

Results Overall, 186 out of 4,403 hospital admissions were due to ADRs (prevalence: 4.2 % [95 % CI 3.7–4.8 %]). Age

Table 3 Most frequent drug-reaction associations

Adverse reaction	Suspected drugs	Number of cases
Acute renal failure →	RAS inhibitors and diuretics (thiazides or loop diuretics)	21
	RAS inhibitors, diuretics (thiazides or loop diuretics) and NSAIDs	9
	RAS inhibitors, diuretics (thiazides or loop diuretics) and potassium-sparing diuretics	5
	RAS inhibitors	5
	Two different RAS inhibitors and diuretics (thiazides or loop diuretics)	4
	NSAIDs and other drugs	2
Upper gastrointestinal bleeding →	Antiplatelet drugs	10
	NSAIDs	7
	Antiplatelet drugs and NSAIDs	6
	Oral anticoagulants	4
	Analgesics	3
Lower gastrointestinal haemorrhage	NSAIDs and other drugs	3
	Antiplatelet drugs	5
	Antiplatelet drugs and other drugs	4
	Oral anticoagulants and other drugs	3
Haemorrhages/haematomas of various locations (muscular, retroperitoneal, intraabdominal, etc.)	Oral anticoagulants	5
	Oral anticoagulants and other drugs	3
Depressed level of consciousness	Benzodiazepines and neuroleptics	7
Atrioventricular block	Calcium channel blockers	4
	Beta-blocking agents	3
Cerebral haemorrhage	Oral anticoagulants	5
Haematuria	Oral anticoagulants	3



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

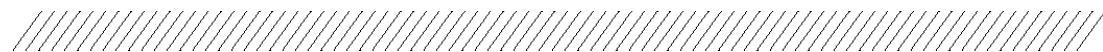


/Salut

Generalitat
de Catalunya

03

IDENTIFICACIÓ I MANEIG DE RAM



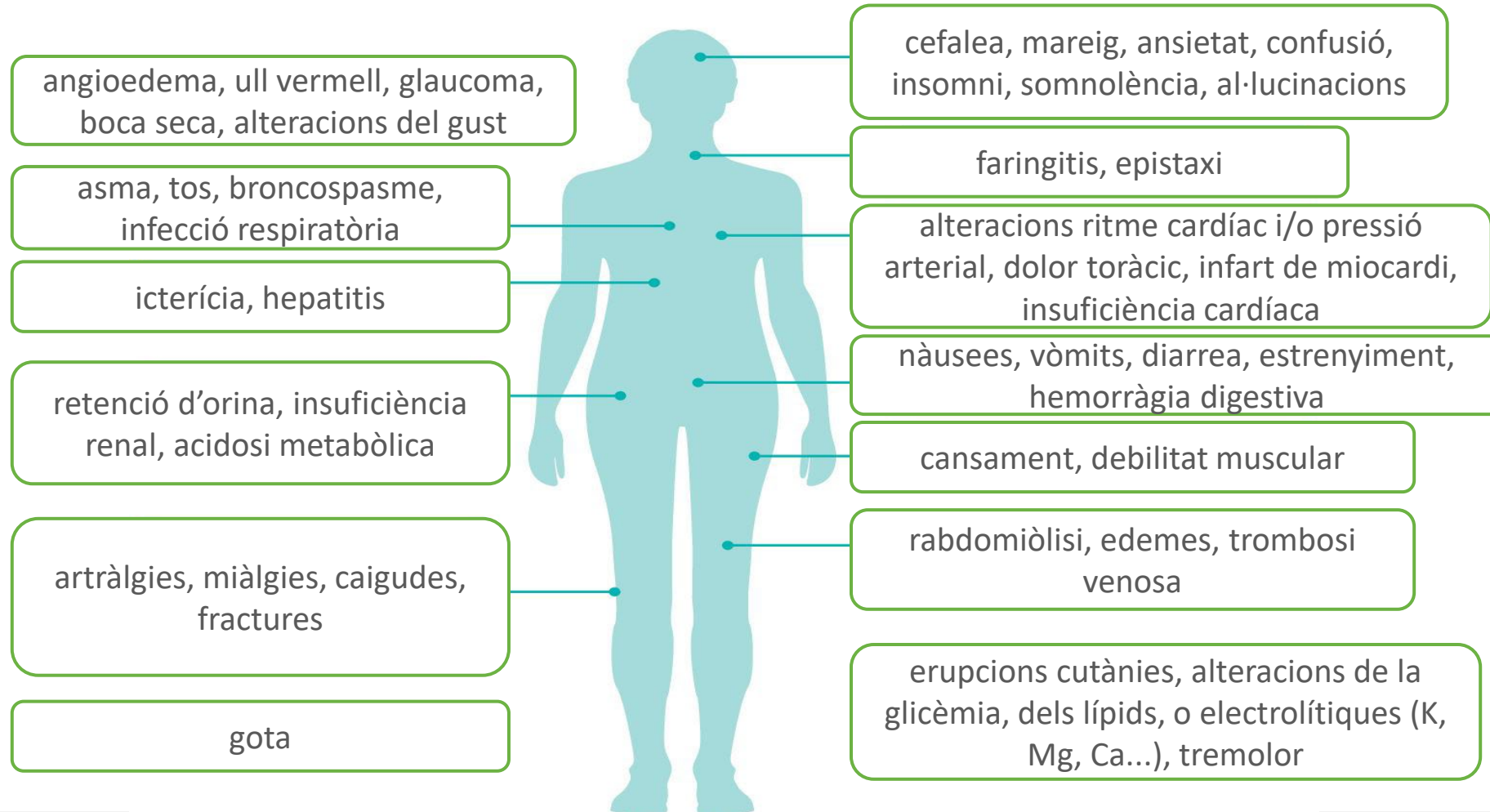
CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**

Qualsevol trastorn és susceptible de ser causats per medicaments





[¿Y si fuera el medicamento? ... Bit_v19n2.pdf](#)

Taula 1. Davant d'aquestes patologies, preguntis si algun fàrmac o droga n'és el causant.

Úlcera gastroduodenal	AINE, corticoides a dosis altes, sals de potassi
Hemorràgia gastrointestinal	AINE, heparina, anticoagulants orals, antiagregants plaquetaris, bloquejadors dels canals de calci
Perforació	AINE, sals de potassi
Colelitiasi	fibrats, diürètics tiazídics, bloquejadors β -adrenèrgics
Colitis	antibiòtics d'ampli espectre
Encefalopatia hepàtica	benzodiazepines, opiacis, altres depressors del sistema nerviós central, diürètics
Asma-broncospasme	bloquejadors β -adrenèrgics (per acció farmacològica específica), AINE (reaccions de pseudohipersensibilitat, sobretot en pacients asmàtics o amb poliposi nasal), antibiòtics (per un mecanisme d'hipersensibilitat al·lèrgica)
Aspiració broncopulmonar	antipsicòtics, hipnosedants (sobretot en geriatria), alcoholisme
Hepatitis no vírica	sobretot, antituberculosos, amoxicil·lina + àcid clavulànic, paracetamol, diclofenac, algunes herbes medicinals
Infart de miocardi, angina	nifedipina, ergotamina, sumatriptan, cocaïna
Trombosi venosa, tromboembolisme pulmonar	tractament substitutiu amb estrògens, contraceptius orals
Hipertensió	descongestionants nasals, AINE, agonistes β (salbutamol i anàlegs), corticoides, contraceptius hormonals, algunes fórmules magistrals antiobesitat, eritropoetina
Edemes i descompensació d'insuficiència cardíaca	AINE, bloquejadors dels canals de calci
Hipotensió	IECA (sobretot a l'inici, en gent gran), altres vasodilatadors, antipsicòtics, antidepressius tricíclics, diürètics
Allargament de l'interval QT i arítmia ventricular	antipsicòtics, sobretot tioridazina i sertindol (recentment retirat per aquest motiu), antihistamínics H_1 no sedants, cisaprida
Bloqueig AV	amiodarona+digoxina, diltiazem, verapamil, bloquejadors β -adrenèrgics
Isquèmia perifèrica	ergòtics, dopamina, bromocriptina, alguns bloquejadors β -adrenèrgics
Litiasi renal-cristal·lina	vitamina D i anàlegs, acetazolamida, sulfamides, aciclovir, indinavir, mercaptopurina

https://ddd.uab.cat/pub/butgrocat/butgrocat_a1999m1-2v12n1.pdf

Quan hem de sospitar una RAM?

- Tots els medicaments poden causar RAM
- Les RAM es poden manifestar com a **quadres clínics inespecífics**, moltes vegades no diferenciables de malalties que poden aparèixer sense prendre cap medicament
- Qualsevol trastorn pot ser causat o desencadenat per un medicament

**Davant qualsevol nou signe, símptoma o síndrome clínica
en un pacient que pren medicaments
cal sospitar que es pugui tractar d'una reacció adversa!**

Com diagnostiquem una RAM?

Diagnòstic d'una RAM: com el de qualsevol patologia, però relacionat amb un medicament. **Sol ser un diagnòstic per exclusió.**

- Identificar el medicament/s potencialment implicat/s: bona **anamnesi farmacològica**
- Descartar les possibles etiologies: acurat **diagnòstic diferencial**

**En el diagnòstic diferencial de qualsevol patologia
cal incloure SEMPRE els medicaments**

Aspectes que dificulten el diagnòstic d'una RAM

- la majoria no es diferencien clínicament d'altres patologies
- es tracta de símptomes lleus i inespecífics que amb freqüència apareixen sense prendre cap medicament (cefalea, dolor abdominal)
- no relacionat amb l'acció i l'efecte farmacològic esperats (hepatitis per antidepressius)
- que es manifesti de manera no immediata (osteoporosis per corticoides)
- ... o després de suspendre'n l'administració (anèmia aplàstica per sals d'or)
- empitjorament de la malaltia que es tracta (broncoespasme per formoterol)
- es tracta de malalties greus en les que el fàrmac només és una de les possibles causes (insuficiència cardíaca per AINE)

**El paper del medicament passa desapercebut
i la patologia s'atribueix a altres causes**

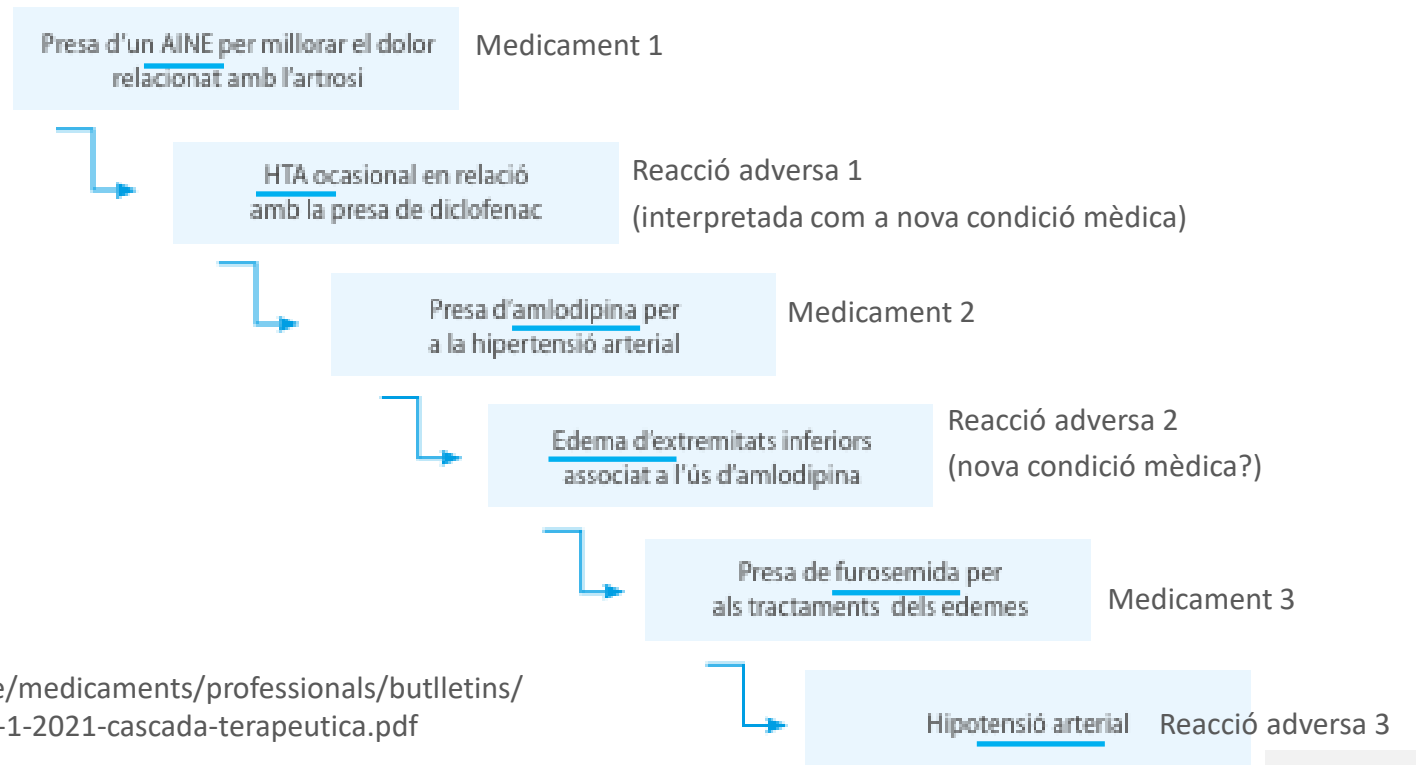
Risc de no identificar una RAM

- Quan una reacció adversa causada per un medicament no s'identifica com a tal i es creu erròniament que el pacient ha desenvolupat una nova patologia, s'afavoreix la prescripció d'un nou medicament per “tractar” una reacció adversa a un altre.

Cascada de prescripció

- Augment del risc de RAM
- La identificació i interrupció de les cascades terapèutiques és imprescindible per a la seguretat del pacient

https://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/BIT-1-2021-cascada-terapeutica.pdf



Exemples de prescripció en cascada

Fàrmac responsable dels símptomes	Símptomes	Fàrmac per al tractament de l'efecte advers
AINE ¹⁷	HTA	Antihipertensiu
Amiodarona ³³	Hipotiroidisme	Levotiroxina
Antiepilèptics ²	Nàusees	Metoclopramida
Bloquejador dels canals de calci ¹²	Edemes	Diürètic
Bloquejadors β -adrenèrgics ²²	Insomni	Benzodiazepina
Corticoides ^{23, 24}	Al·lucinacions	Antipsicòtic
Diürètics tiazídics ¹⁸	Hiperuricèmia	Al·lopurinol
Estatina ²⁵	Dolor muscular	Analgèsic/antiinflamatori
IECA ²⁶	Tos	Antitussígens
Imipenem ²⁷	Convulsions	Antiepilèptics (àcid valproic, levetiracetam)
Inhibidor de la colinesterasa ²⁸	Incontinència urinària	Anticolinèrgic
Inhibidor de la colinesterasa ²⁹	Rinorrea	Difenhidramina
Inhibidors de la colinesterasa ²⁰	Diarrea	Loperamida
ISRS ²	Tremolor	Levodopa-carbidopa
Lapatinib ³³	Vòmits	Metoclopramida
Liti ³⁰	Símptomes extrapiramidals	Dopaminèrgics
Metoclopramida ¹⁶	Símptomes extrapiramidals	Levodopa

https://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/BIT-1-2021-cascada-terapeutica.pdf

Factors que incrementen el risc de presentar RAM

Fisiològics

- Edat: nens (immaduresa), gent gran (envelliment)
- Sexe: dones (major susceptibilitat intrínseca?)
- Factors genètics: polimorfismes

Patològics

- Alteració de funcions orgàniques: insuficiència hepàtica, renal
- Múltiples malalties

Altres

- Polimedicació
- Ús de medicaments d'alt risc (marge terapèutic estret)
- Interaccions entre medicaments (farmacocinètiques i farmacodinàmiques)

Influència de la malaltia de base i risc de RAM

Malaltia basal	Medicaments	Efecte de la interacció
Demència	Psicòtrops, levodopa, antiepilèptics, anticolinèrgics	Més confusió
	Risperidona	Isquèmia cerebral
Glaucoma	Efecte anticolinèrgic	Glaucoma agut
HPB	Efecte anticolinèrgic	Retenció vesical
ICC	Blocadors β -adrenèrgics, verapamil	Descompensació
HTA	AINE	↑ de la pressió arterial
Arteriopatia perifèrica	Blocadors β -adrenèrgics	Claudicació
BNCO	Blocadors β -adrenèrgics, opiàcis	Broncoespasme, depressió respiratòria
IRC	AINE, aminoglucòsids	Fracàs renal agut
Diabetis	Diürètics, corticoides	Hiperglucèmia
Depressió	Blocadors β -adrenèrgics, benzodiazepines, glucocorticoides	Exacerbació depressió
Hipopotassèmia	Digoxina	Arrítmies
Úlcera pèptica	AINE, anticoagulants, corticoides	Hemorràgia digestiva

Susceptibilitat farmacogenètica

Table 1. Examples of pharmacogenetic susceptibility for drug-specific adverse drug reactions.

Drug/drug class	Pharmacogenetic marker	Additional susceptibility factors	Example of clinical context
Carbamazepine	<i>HLA B*15:02</i> (in the populations listed)	Han-Chinese, Thai and Malaysian populations	Marker for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
Simvastatin	<i>SLCO1B1</i> (solute carrier organic anion transporter 1B1)	Advanced age, untreated hypothyroidism, excess physical activity, concomitant medications (eg fibrates)	Statin-induced rhabdomyolysis (rare) whose risk is four times greater with single defective allele, 16 times greater with two defective alleles
Abacavir	<i>HLA-B*57:01</i>	Higher CD8 cell count at start of therapy	Marker for abacavir-induced hypersensitivity reactions with fever, rash, lethargy and abdominal and acute respiratory symptoms
Thiopurines (Azathioprine and mercaptopurine)	TPMT activity	N/A	1 in 10 individuals are heterozygous (50 % normal TPMT activity) and 1 in 300 have completely deficient activity. Thiopurine-induced myelosuppression is associated with TPMT activity.

N/A = not applicable; TPMT = thiopurine methyl transferase

Preguntes bàsiques per avaluar la causalitat d'una sospita de RAM

Quan se sospita una relació entre un medicament i un efecte advers, sense que necessàriament sigui causal, cal pensar en iatrogènia medicamentosa

- el pacient prenia el medicament abans de presentar l'efecte advers?
- el temps entre la exposició al medicament i la presentació del efecte advers és coherent?
- pren altres medicaments? poden interaccionar?
- es coneix que el medicament pugui produir aquest efecte?
- el pacient millora quan el medicament es retira o es disminueix la dosi?
- la reacció reapareix quan torna a prendre el medicament?
- la reacció pot tenir altres causes?

Table 2. Medication history elements that may assist clinical assessment of adverse drug reaction (ADR) probability.

Question	Clinical relevance
Have you taken the medication before without adverse effects?	Prior drug exposure doesn't entirely rule out an ADR, although tolerating treatment previously may make hypersusceptibility reactions less likely
Did anything else change around the time of possible ADR other than the suspected drug (eg other treatments, over-the-counter medicines, disease progression)	Examination of whether there are alternative causes (other than the suspected drug) that could on their own have caused the reaction
Did the reaction occur only after the drug was started?	While not all ADRs occur immediately or early in therapy (ie on drug challenge), an effect occurring before drug exposure is good counter evidence
Did the reaction resolve when the drug was stopped (or when a specific treatment was given)?	Effects that disappear when treatment is stopped (de-challenge) may increase suspicion of an ADR unless an irreversible reaction
Was there ever intentional or accidental use of the drug following an ADR?	An ADR occurring on re-exposure to a drug increases the probability of a causal relationship

Based on original criteria described by Naranjo et al (1981).¹³

Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 5: 481–5

Bona anamnesi farmacològica

- Cal saber quins medicaments està prenent el pacient (tractaments crònics, prescrits per altres professionals, automedicació)
- Preguntar per fàrmacs d'ús comú (analgèsics, hipnosedants, laxants, d'administració tòpica, plantes medicinals)
- Preguntar per símptomes comuns que amb freqüència condueixen a l'ús d'algun medicament (mal de cap, nervis, memòria, cor, venes)
- Què ha pres els darrers dies?
- Per a què i com pren els medicaments (motiu/indicació, dosi, durada,...)

Davant la sospita d'una RAM en un pacient

Medicament	Reacció adversa a medicament	
	RAM tipus A	RAM tipus B
Medicament sospitós	- Disminuir dosi/Retirar - Valorar interaccions (fàrmacs i/o malalties)	Retirar
	Instaurar tractament i pla de seguiment	
Reexposició	- Valorar relació benefici-risc - Considerar la utilització de dosis menors - Considerar la conveniència d'associar mesures de prevenció	- Evitar reexposició - Considerar la possibilitat de reaccions creuades amb altres medicaments

i notificar el cas de sospita de sRAM al CFVCat



Prevenció de les RAM

- Conèixer els medicaments i els seus riscos
- Fer una **prescripció prudent**:
 - Prescriure medicaments només quan el pacient els necessita i se'n pot beneficiar
 - Escollir el medicament amb la relació benefici-risc més favorable per al tractament de la malaltia en el pacient
 - Valorar acuradament si el pacient presenta factors de risc que ↑ la probabilitat d'efectes adversos o alguna contraindicació
 - Individualitzar dosis (RAM tipus A)
 - Planificar el seguiment del tractament, fer els controls necessaris
 - Comunicar al pacient l'objectiu del tractament i els possibles riscos

Prevenició de les RAM

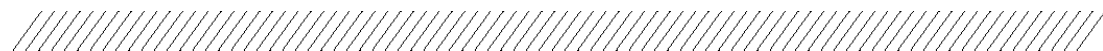
- Selecció de pacients: comissions i protocols terapèutics
- Prescripció i seguiment terapèutic: sistemes de suport a la prescripció, seguretat clínica a la recepta electrònica
- Identificació de prescripcions d'alt risc en pacients vulnerables
- Priorització d'intervencions sobre els medicaments més consumits i sobre reaccions adverses freqüents i prevenibles
- Dispensació i atenció farmacèutica
- Administració dels medicaments
- Informació i formació dels pacients

Prevenió de les RAM

- Registre de RAM (medicament-reacció) a la historia clínica electrònica del pacient amb informació precisa i vàlida
- Notificació de sRAM a Targeta Groga integrada
- Treballar en xarxa, de forma multidisciplinària i coordinada
- Intel·ligència artificial
- Formació continuada

04

El Sistema Espanyol
de Medicaments
d'Ús Humà (SEFV-H)



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut



Generalitat
de Catalunya



Reglament 726/2004

Modificat per Reglament UE 1235/2010 i Reglament UE 1027/2012

Reglament d'execució 520/2012

Directiva 2001/83/CE

Modificada per Directiva 2010/84/UE i Directiva 2012/84/UE



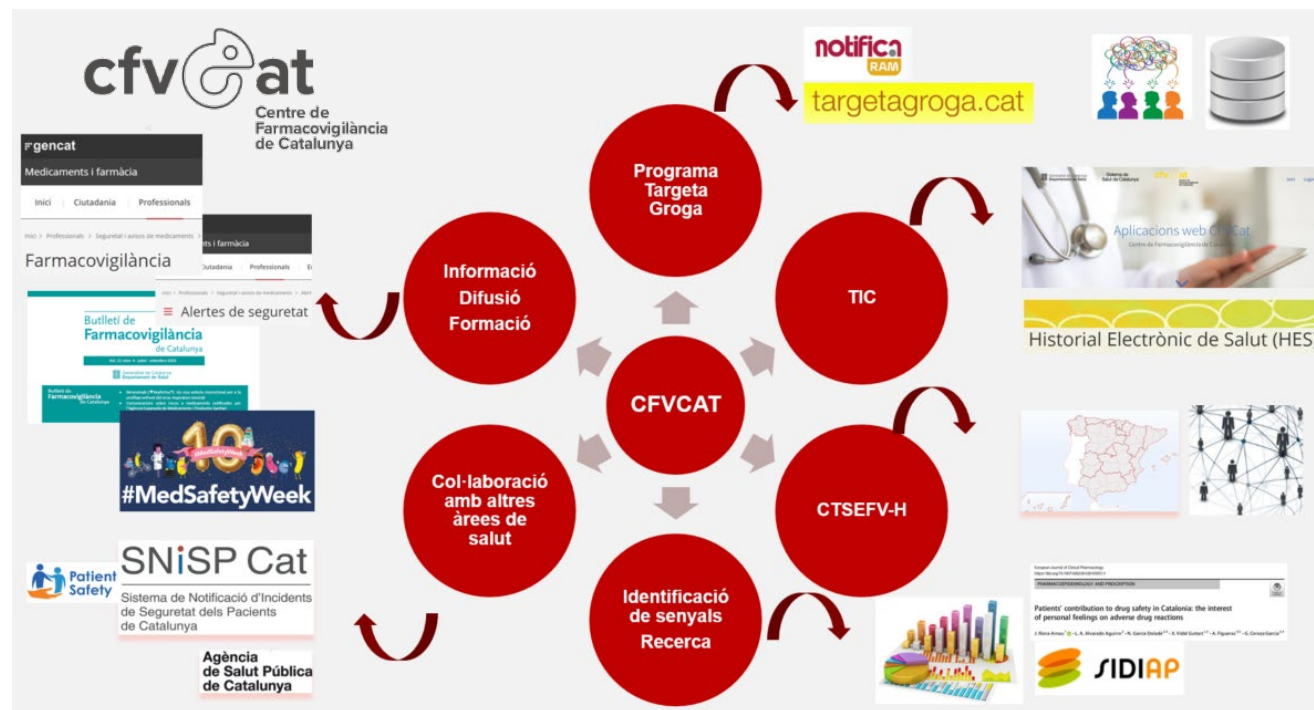
[Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano](#)

- Estructura descentralitzada, coordinada per l'AEMPS, que integra les activitats que realitzen les administracions sanitàries de manera permanent i continuada per tal de recollir, elaborar i processar la informació sobre sospites de reaccions adverses a medicaments amb la finalitat d'identificar riscos i avaluar-los.
- 17 Centres de farmacovigilància (administracions sanitàries CCAA)
- Unitat d'Identificació de Riscos (AEMPS, coordinació SEFV-H)
- **Programa de Notificació de sRAM**
 - Mètode de farmacovigilància basat en la comunicació, recollida, registre i avaluació de notificacions de sRAM
 - Base de dades central – FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas)
- Comitè Tècnic de Farmacovigilància
- Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà
- Professionals sanitaris i ciutadania

Centre Autonòmic de Farmacovigilància

- Unitat responsable d'implantar, desenvolupar i potenciar en el seu àmbit competencial el Programa de Notificació de sRAM – Targeta Groga i aquelles activitats i estudis de farmacovigilància que es considerin necessaris per avaluar la seguretat dels medicaments.

- Activitats



OBJECTIU COMÚ

L'ús segur dels medicaments

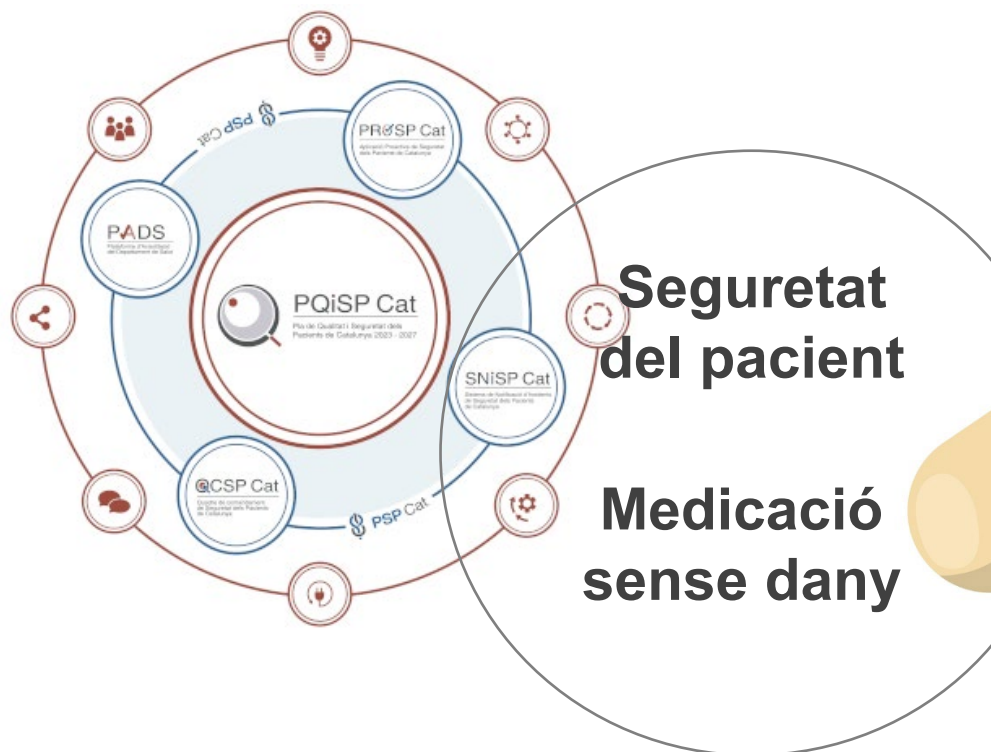


CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya



**Seguretat
del pacient**

**Medicació
sense dany**



**Seguretat
del medicament**

Farmacovigilància

cfvcat
Centre de
Farmacovigilància
de Catalunya

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Patient
Safety**

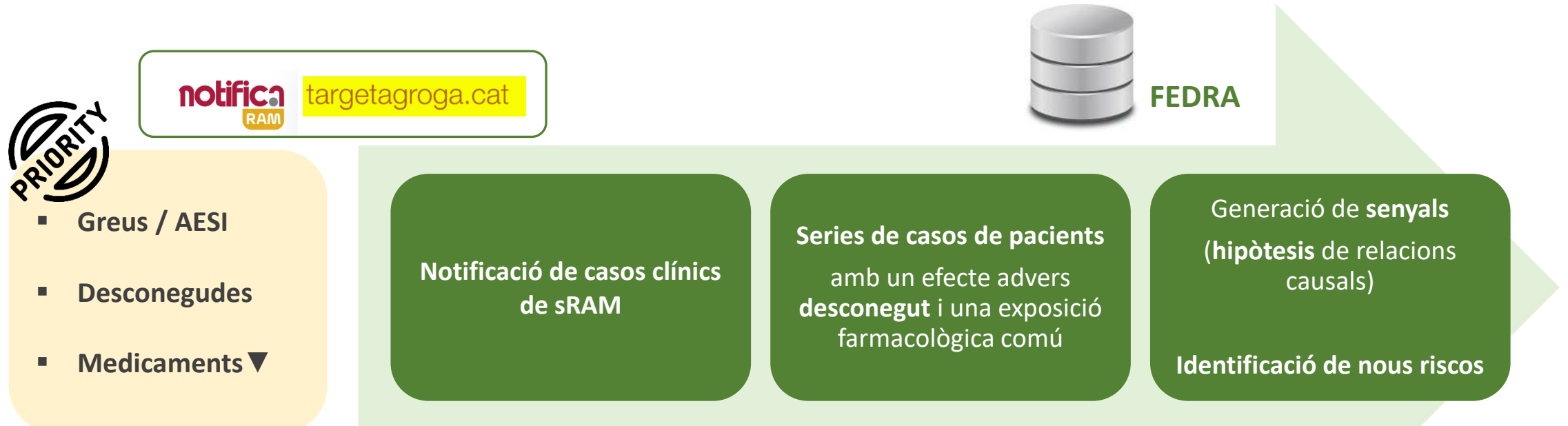
**the UPPSALA
MONITORING
CENTRE**



WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring

Programa de notificació de sospites de RAM – Targeta Groga

- Objectiu principal: identificar reaccions adverses desconegudes



Medicament en seguiment addicional ▼

- Medicaments que contenen un **nou principi actiu**, medicaments **biològics (vacunes)**, amb **autoritzacions condicionals** de comercialització o autoritzats en **circumstàncies excepcionals**, o amb requeriments d'**estudis addicionals de seguretat**

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

FLUX DE LES NOTIFICACIONS DE sRAM

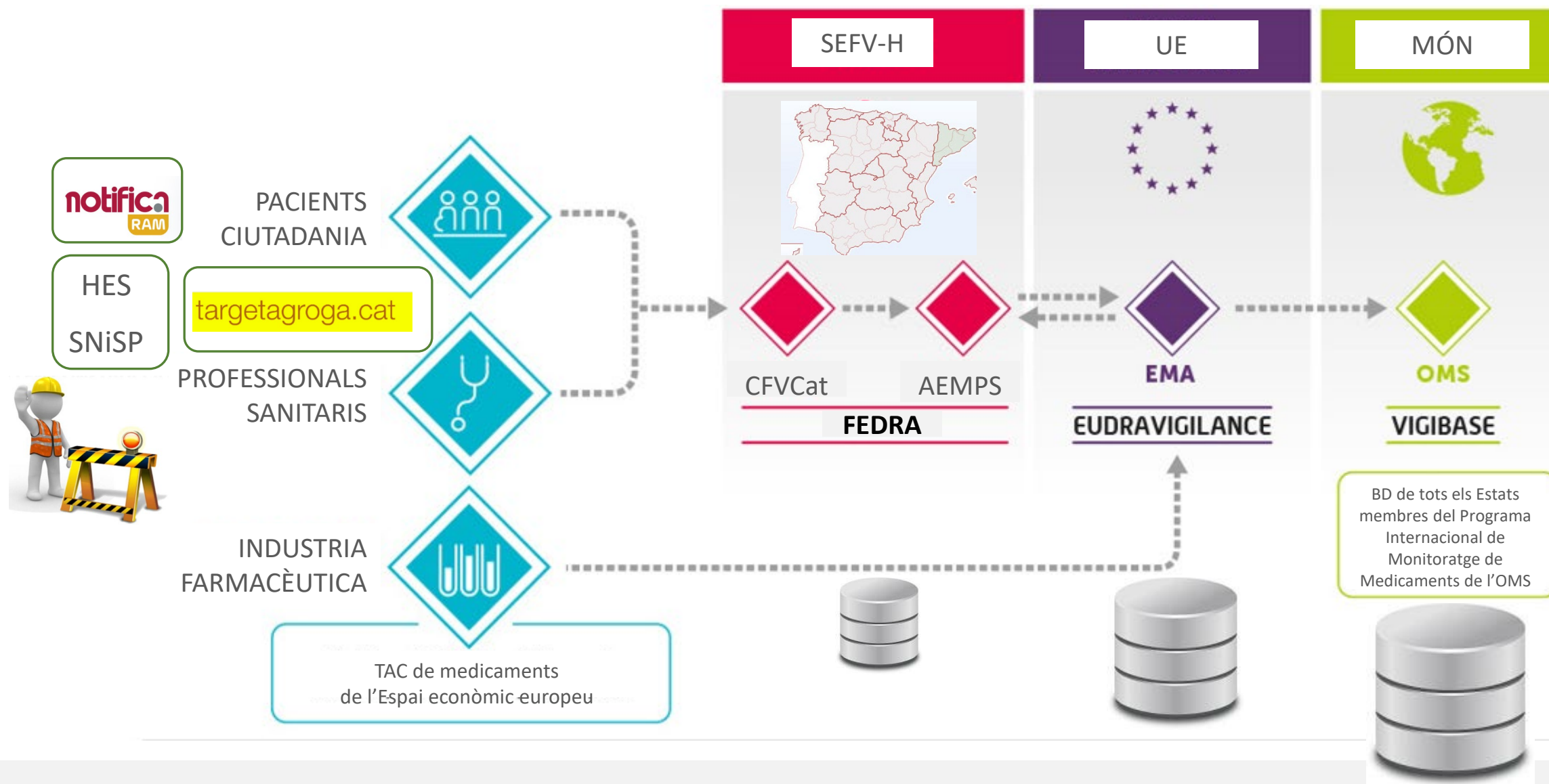


CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

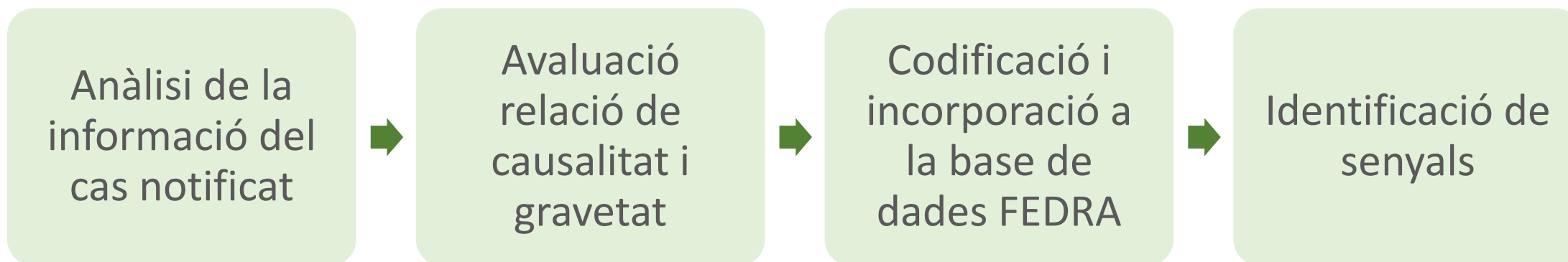


/Salut

Generalitat
de Catalunya



Maneig de les sRAM als Centres de FV del SEFV-H



Algoritme d'avaluació de causalitat del SEFV-H

- Seqüència temporal entre l'inici del medicament sospitós i l'inici de la reacció
- Coneixement previ de l'associació entre el fàrmac sospitós i la reacció
- Efecte de la retirada del fàrmac sospitós
- Efecte de la reexposició al fàrmac sospitós
- Existència d'una causa alternativa al fàrmac

Programa de notificació de sRAM – Informació pública

Casos de sospechas de reacciones adversas notificadas con medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación



Información incluida en FEDRA hasta el 30 de septiembre de 2025

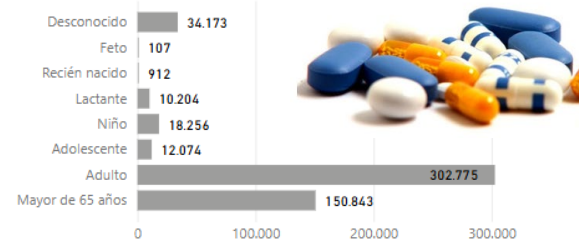
Seleccione el Fármaco

🔍 Cerca

- ☐ abacavir
- ☐ abacavir + lamivudina
- ☐ abacavir + lamivudina + zidovu.
- ☐ abaloparatida
- ☐ abatacept
- ☐ abciximab
- ☐ abemaciclib
- ☐ abiraterona
- ☐ abrocitinib
- ☐ acalabrutinib
- ☐ acamprosato
- ☐ acarbose
- ☐ acebutolol
- ☐ acebutolol + hidrocortizida
- ☐ aceclofenaco
- ☐ aceite de oliva + aceite de soja ...
- ☐ aceite de ricino
- ☐ aceite de soja purificado
- ☐ aceite de soja purificado + trigl...
- ☐ aceite de soja refinado + triglic...
- ☐ aceite esencial de menta piperi...
- ☐ aceite hígado de bacalao

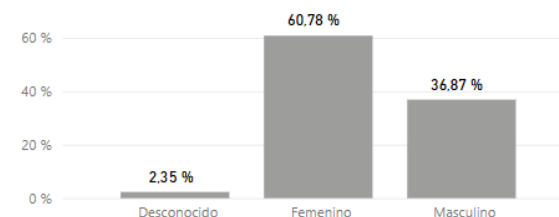
Número de Casos Notificados por Grupo de Edad

Grupo de Edad	Nº Casos	% Casos
Desconocido	34.173	6,46 %
Feto	107	0,02 %
Recién nacido (0 - 27 días)	912	0,17 %
Lactante (28 días - 23 meses)	10.204	1,93 %
Niño (2 - 11 años)	18.256	3,45 %
Adolescente (12 - 17 años)	12.074	2,28 %
Adulto (18 - 65 años)	302.775	57,20 %
Mayor de 65 años	150.843	28,50 %
Total	529.344	100,00 %



Número de Casos Notificados por Sexo

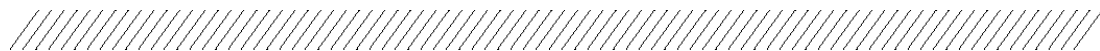
Sexo	Nº Casos	% Casos
Desconocido	12.422	2,35 %
Femenino	321.750	60,78 %
Masculino	195.172	36,87 %
Total	529.344	100,00 %



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano de FEDRA

<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/>

05

PROGRAMA
DE TARGETA GROGA

CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**

PROGRAMA DE TARGETA GROGA

Catalunya

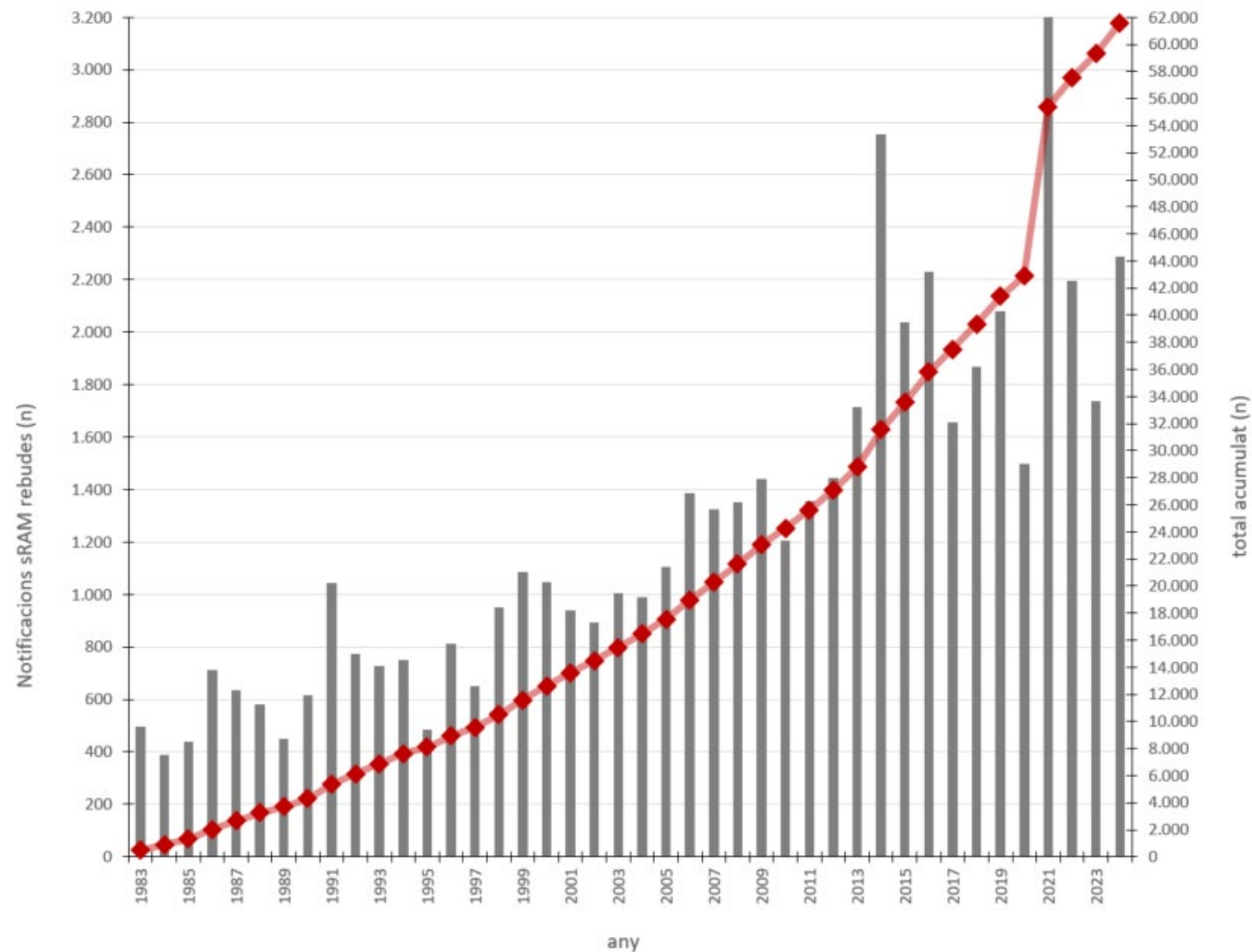


CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya



Dades del programa de notificació de sRAM – Catalunya 2024

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Volum 23 número 2 – març-abril 2025

Sumari

- Programa de notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments a Catalunya. Anàlisi dels casos notificats durant l'any 2024.
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).
- Altres informacions sobre seguretat.



Subscripció

5.268 casos de sRAM

2.269 CFVCat (43%)

- 93% espontanis
- 91% sanitaris / 9% ciutadania
- 50% metges
- 66% àmbit hospitalari
- 48% adults
- 55% dones
- 63% greus
- 16% trastorns generals i en el lloc d'administració
- 16% vacunes (J07)

Dades del programa de notificació de sRAM – SEFV-H 2024



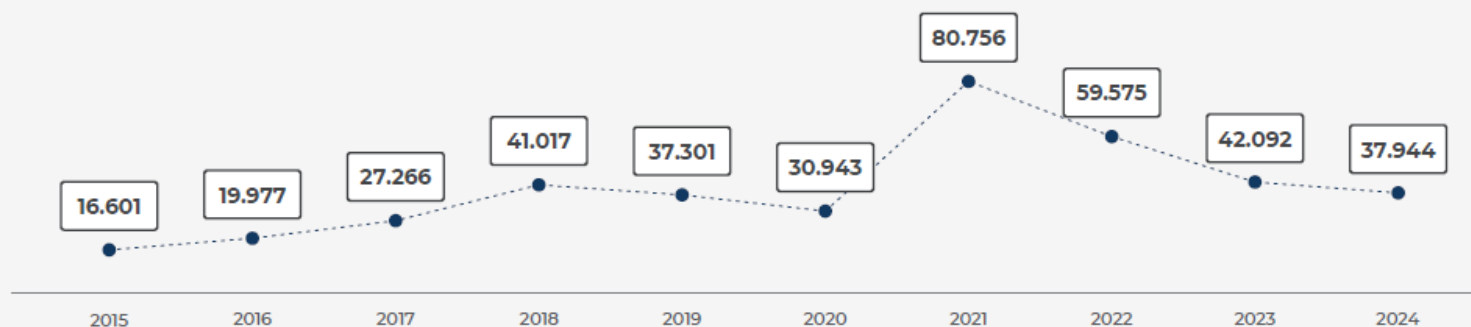
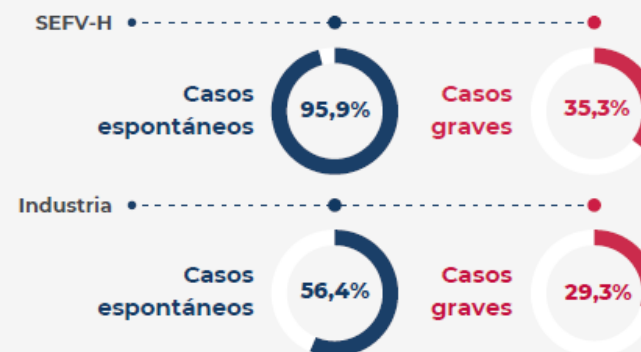
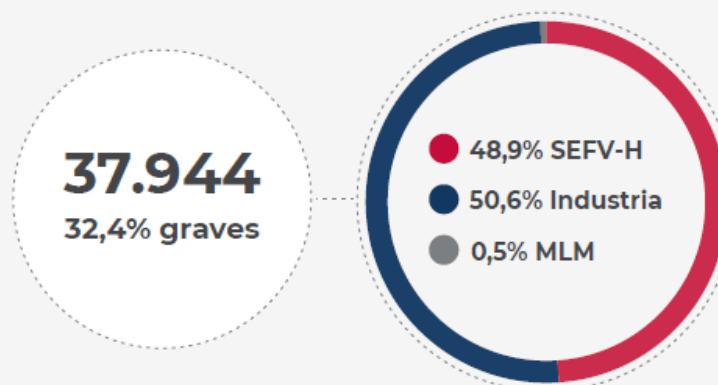
Identificación de riesgo



Notificación de sospechas de
reacciones adversas

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas

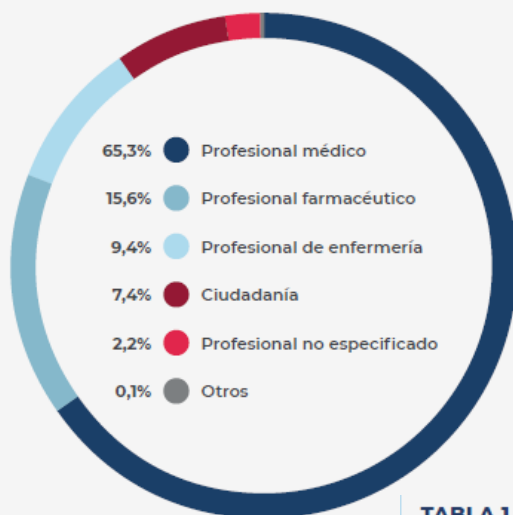
Un caso puede tener más de un origen de comunicación.



<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Informe-Anual-SEFV-H-2024.pdf>

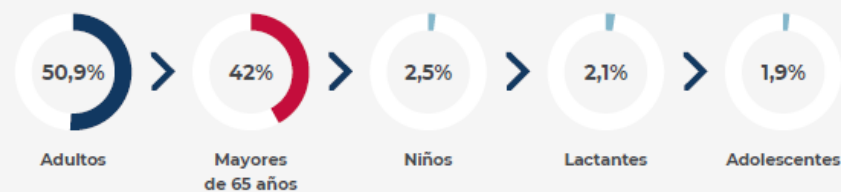
Dades del programa de notificació de sRAM – SEFV-H 2024

¿Quién notifica al SEFV?



Características de los casos notificados al SEFV-H

Por edad



Por sexo

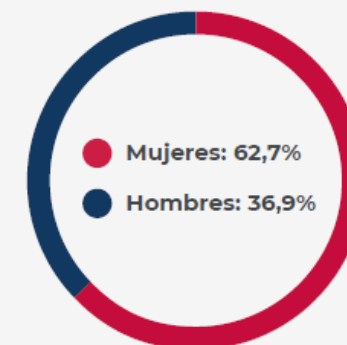


TABLA 1. Notificaciones por órgano y sistema

Órgano y sistema	Número de notificaciones
Gastrointestinales	4.312
Dermatológicas	3.990
Sistema nervioso	3.635
Trastornos generales	3.570



Total
18.626

Reacciones
adversas
desconocidas

12,5%

Casos graves
desconocidos

6,2%

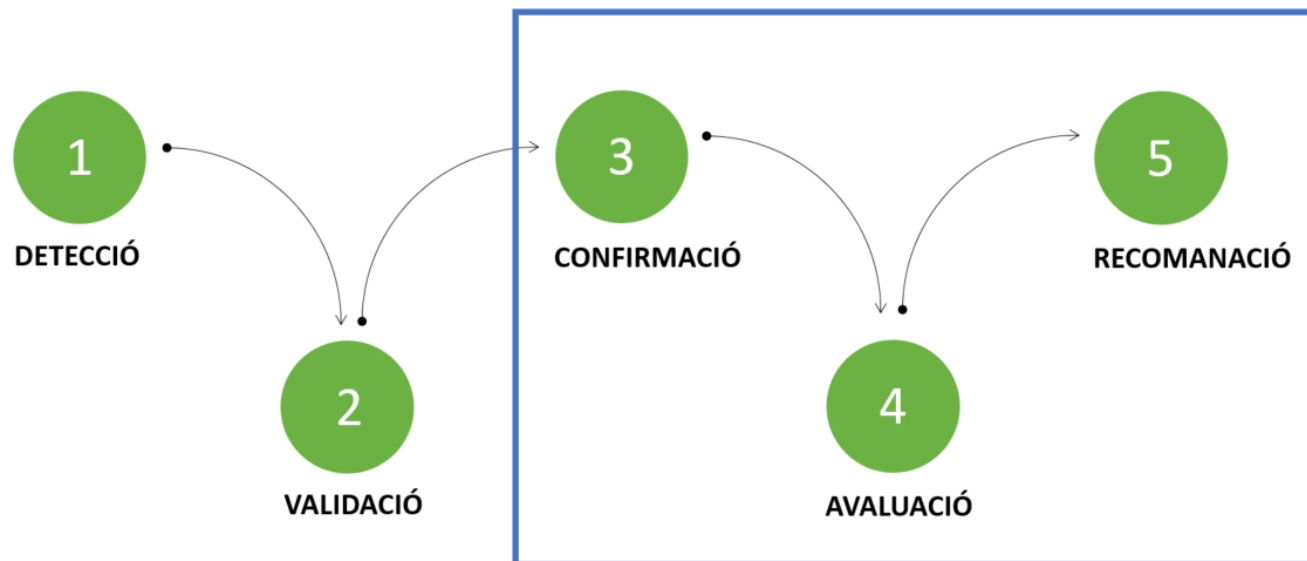
Senyal: definició i procés de gestió

Senyal en farmacovigilància és una informació que suggereix un **nou problema de seguretat**, una **nova associació causal** o bé un **nou aspecte d'una associació ja coneguda** entre la administració d'un medicament i una reacció adversa.

Butlletí de farmacovigilància de Catalunya – 2022 <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/7941>

Àmbit estatal - AEMPS

Àmbit europeu - EMA



- 1 Centres de Farmacovigilància CFVCat
- 2 Comitè Tècnic del SEFV-H
- 3 Estat Membre responsable
- 4 PRAC
- 5 PRAC

COMITÈ EUROPEU PER A L'AVALUACIÓ DE RISCOS A MEDICAMENTS - PRAC



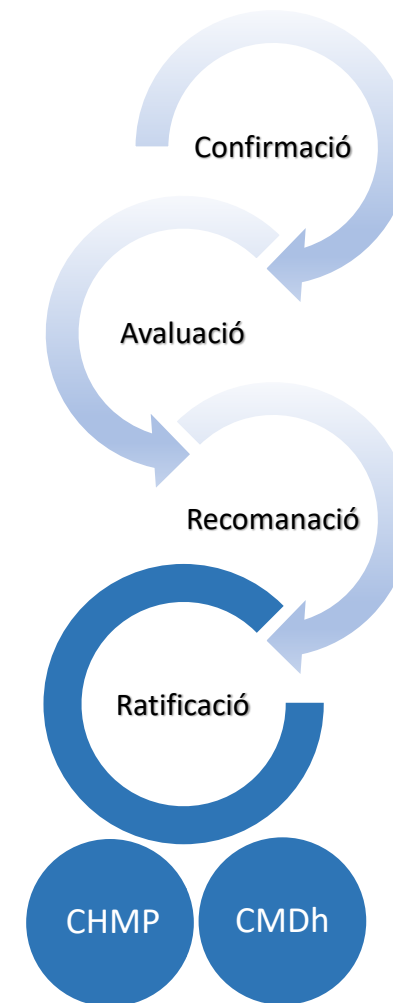
CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya

- **No es requereix cap acció ni més avaluació** en aquest moment (farmacovigilància rutinària = Programa de notificació de sRAM)
- **Es requereix informació addicional:**
 - monitorització de qualsevol nova informació rellevant a mesura que estigui disponible
 - anàlisis addicionals a EudraVigilance o altres fonts de dades
 - dades addicionals dels TAC en els IPS/PSUR
 - estudi de seguretat postautorització (PASS)
- **Es requereix acció reguladora:**
 - actualització de la informació del producte i/o del pla de gestió de riscos
 - implementar mesures addicionals de minimització de riscos: cartes de seguretat dirigides a professionals sanitaris (DHPC), materials informatius
 - inici d'un procediment d'arbitratge
 - restricció urgent de seguretat



SENYALS IDENTIFICATS AL SEFV-H



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya

86 senyals (juny 2014-desembre 2024)

Medicaments:

immunosupressors (14%)
inhibidors de la proteïncinasa (8%)
vacunes antivirals (7%)
antitrombòtics (7%)

Reaccions adverses:

trastorns cutanis (14%)
neoplàsies (10%)
trastorns gastrointestinals (9%)
trastorns hepatobiliars (8%)

A destacar:

8 (9%) errors de medicació amb dany
4 (5%) interaccions
medicamentoses
4 (5%) en població pediàtrica

FIGURA 7

Clasificación de las señales

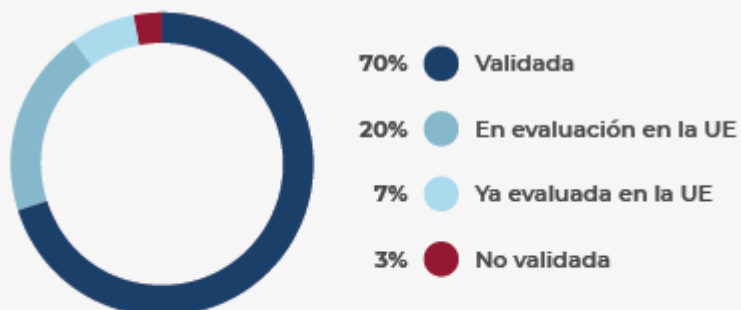
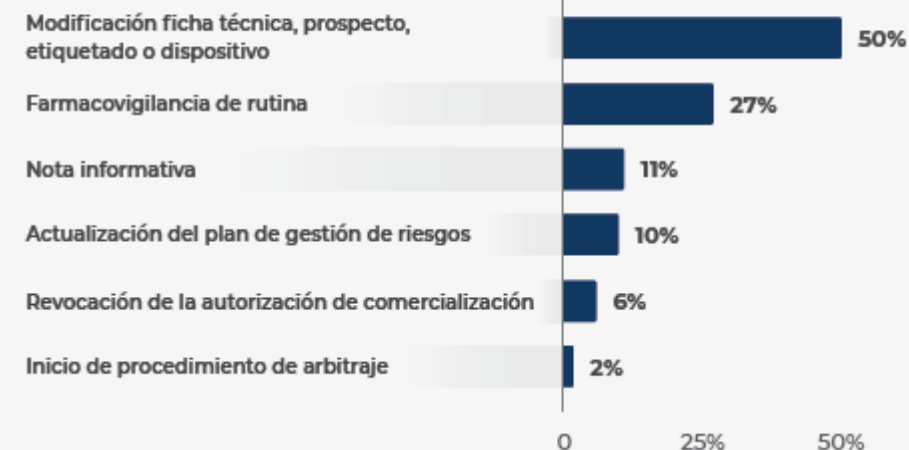


FIGURA 8

Acción reguladora



Un cas notificat

Home de 79 anys que va presentar dos episodis d'edema pulmonar en un període de mes i mig. Cada episodi va aparèixer després d'una dosi única per via oral d'acetazolamida 250 mg, utilitzada per a prevenir un augment de la pressió intraocular després d'una cirurgia de cataracta (a cadascun dels ulls).

Un cas notificat ... d'una RA greu i desconeguda

- No descrit a la fitxa tècnica
- Casos descrits a publicacions mèdiques
- Casos recollits en bases de dades de farmacovigilància:
33 casos a EudraVigilance

SENYAL: ACETAZOLAMIDA I EDEMA PULMONAR



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut



**Generalitat
de Catalunya**

12/2023

CTSEFV-H

Presentació, discussió i
validació del senyal

NACIONAL

UE

Confirmació

01/2024

PRAC

03/2024

1ª recomanació

14. Annex I – Signals assessment and prioritisation ³²				
14.1. New signals detected from EU spontaneous reporting systems				
14.1.1. Acetazolamide (NAP)				
2. Recommendations for submission of supplementary information				
INN	Signal (EPITT No)	PRAC Rapporteur	Action for MAH	MAH
Acetazolamide	Pulmonary oedemas (20050)	Ulla Wändel Liminga (SE)	Supplementary information requested (submission by 8 May 2024)	Amdipharm Limited

Supplementary
information requested
(submission by 8 May
2024)

PRAC

07/2024

2ª recomanació

1. Recommendations for update of the product information³

1.1. Acetazolamide – Pulmonary oedemas

Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	20050
PRAC Rapporteur	Ulla Wändel Liminga
Date of adoption	11 July 2024

Recommendation

Summary of product characteristics

4.4 Special warnings and precautions for use

Non-cardiogenic pulmonary oedema

Severe cases of non-cardiogenic pulmonary oedema have been reported after taking acetazolamide, also after a single dose (see section 4.8). Non-cardiogenic pulmonary oedema typically developed within minutes to hours after acetazolamide intake. Symptoms included dyspnoea, hypoxia, and

SENYAL: ACETAZOLAMIDA I EDEMA PULMONAR



CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut



Generalitat
de Catalunya



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 August 2024¹
EMA/PRAC/312286/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

PRAC recommendations on signals
Adopted at the 8-11 July 2024 PRAC meeting



1. Recommendations for update of the product information³

1.1. Acetazolamide – Pulmonary oedemas

Authorisation procedure	Non-centralised
EPITT No	20050
PRAC Rapporteur	Ulla Wändel Liminga
Date of adoption	11 July 2024

Recommendation

Having considered the available evidence in EudraVigilance and in the literature, as well as the cumulative review of data submitted by the Marketing Authorisation Holder (MAH) for acetazolamide, Amdipharm Limited, the PRAC has agreed that the MAHs of acetazolamide-containing products should submit a variation within 2 months from the publication of the PRAC recommendation, to amend the product information as described below (new text underlined), considering the existing wording already present in some nationally authorised products:

Summary of product characteristics

4.4 Special warnings and precautions for use

Non-cardiogenic pulmonary oedema

Severe cases of non-cardiogenic pulmonary oedema have been reported after taking acetazolamide, also after a single dose (see section 4.8). Non-cardiogenic pulmonary oedema typically developed within minutes to hours after acetazolamide intake. Symptoms included dyspnoea, hypoxia, and respiratory insufficiency. If non-cardiogenic pulmonary oedema is suspected, acetazolamide should be withdrawn, and supportive treatment should be given. Acetazolamide should not be administered to patients who previously experienced non-cardiogenic pulmonary oedema following acetazolamide intake.

4.8 Undesirable effects

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Frequency 'not known': Non-cardiogenic pulmonary oedema

Package leaflet

2. What you need to know before you take [product name]

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking [product name]:

• If you experienced lung or breathing problems (fluid in the lungs) following acetazolamide intake in the past.

If you develop shortness of breath or difficulty breathing after taking [product name], seek medical attention immediately (see also section 4).

4. Possible side effects

Contact a doctor immediately if you experience any of the following symptoms:

• If you develop shortness of breath or difficulty breathing. These can be symptoms of accumulation of fluid in the lungs (pulmonary oedema). The frequency of this side effect cannot be estimated from the available data (not known).

SENYAL: ACETAZOLAMIDA I EDEMA PULMONAR

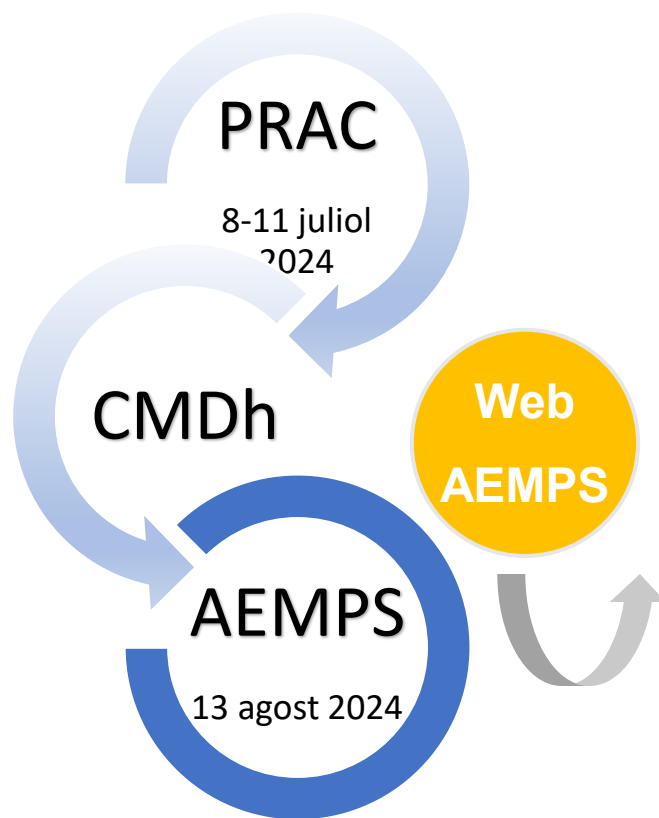


CAMFIC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



/Salut

Generalitat
de Catalunya



- Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos
- Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia
- Información sobre prevención de riesgos autorizada por la AEMPS (materiales informativos de seguridad)
- Otra información relevante

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados. Éstos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información online de Medicamentos](#).

○ Acetazolamida: edema pulmonar no cardiogénico*

Se han notificado casos graves de edema pulmonar no cardiogénico tras el uso de acetazolamida, incluso tras una única dosis. Este tipo de edema suele desarrollarse minutos a horas tras la ingesta de acetazolamida. Los síntomas incluyen disnea, hipoxia e insuficiencia respiratoria. Si se sospecha un edema pulmonar no cardiogénico, hay que suspender la acetazolamida y proporcionar tratamiento de soporte. No administrar acetazolamida a pacientes que hayan presentado previamente este tipo de edema tras la ingesta de acetazolamida.

Se añade edema pulmonar no cardiogénico como reacción adversa de frecuencia no conocida.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-julio-y-agosto-de-2024/>



Què cal notificar?

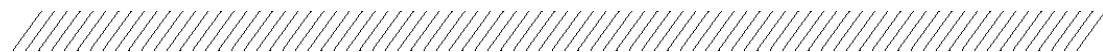
targetagroga.cat

<https://targetagroga.salut.gencat.cat>

- **Totes les sospites de reaccions adverses en pacients tractats amb medicaments de recent introducció en terapèutica o en seguiment addicional (▼)**
 - Major nivell d'incertesa sobre el risc que suposa el seu ús en la pràctica habitual
 - Necessitat de disposar de dades de seguretat en condicions reals d'ús
 - Major probabilitat d'identificar noves RAM, diferents patrons de freqüència de les RAM, diferents perfils de gravetat, noves interaccions, ...
- **sospites de reaccions adverses no descrites a la fitxa tècnica (naturalesa, gravetat o freqüència)**
- **sospites de reaccions adverses greus**
- **sospites de reaccions adverses en poblacions vulnerables**

06

RECURSOS



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

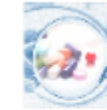


/Salut

 **Generalitat
de Catalunya**

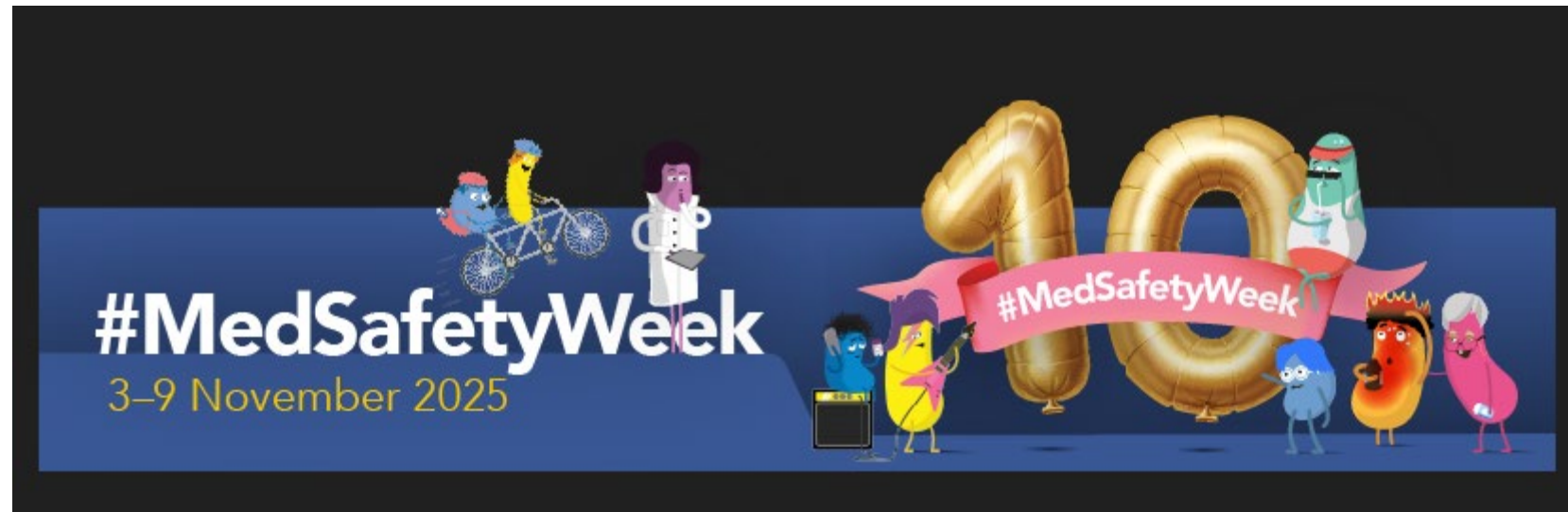
Enllaços d'interès

- Farmacovigilància. Medicaments i Farmàcia. Departament de Salut.
<https://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/farmacovigilancia>
- Farmacovigilància de Medicamentos de Uso Humano. AEMPS
<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
- Accessos a la informació pública de les bases de dades de farmacovigilància sRAM:
 - FEDRA <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra>
 - EudraVigilance <https://www.adrreports.eu>
 - VigiAccess <https://www.vigiaccess.org/>
 - FAERS <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>



III Jornada de
Farmacovigilància de
Catalunya - "Tot comença
amb una sospita" 

Tots podem ajudar a que els medicaments siguin més segurs



<https://who-umc.org/medsafetyweek/>

La farmacovigilància és essencial per l'ús segur dels medicaments i la salut pública

- Participació de professionals sanitaris i pacients/ciutadans en totes les **seves vessants** (millorar coneixement, facilitar la notificació, programes de farmacovigilància en hospitals i centres d'atenció primària, xarxes multidisciplinars col·laboratives, eines integrades per a la presa de decisions,...)
- És cabdal identificar nous riscos per poder-los prevenir (l'anàlisi de les notificacions de sospita de reaccions adverses permet generar senyals de farmacovigilància o ampliar informació sobre problemes de seguretat amb medicaments; com a resultat es duen a terme mesures orientades a la minimització de riscos)
- Permet l'ús segur dels medicaments i la seguretat dels pacients
- Integració en el procés d'atenció sanitària i en el sistema de salut

Moltes gràcies per la vostra atenció

mariagloriacereza@gencat.cat

cfvcat.salut@gencat.cat

