



I TALLER DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

Identificación de señales como punto crítico del sistema nacional de Farmacovigilancia. Gestión, detección, métodos, investigación

DrC Giset Jiménez López
Especialista de Farmacovigilancia.
CECMED - CUBA



México, 20 Noviembre 2019

Las señales en farmacovigilancia

OMS

Una “**señal**”, en términos de farmacovigilancia, se refiere a la **información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta**. Una señal es una hipótesis junto con datos y argumentos, y es importante tener en cuenta que una señal no sólo es algo incierto, sino también de naturaleza preliminar

Working Group VIII de CIOMS

La información que surge de **una o varias fuentes** (incluyendo observaciones y experimentos), que **sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente**, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que **se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora**

Características de las señales

- Hipótesis de trabajo
- No son en si mismas la prueba de asociación causal
- Requieren siempre estudios adicionales
- Pueden indicar la presencia de RAM para:
 1. *Medicamentos nuevos o ya comercializados.*
 2. *Interacción medicamentosa*
 3. *Segmentos o la totalidad de la población.*
- No siempre conducen a una acción reglamentaria

EL DESCUBRIMIENTO DE UNA REACCION ADVERSA

Conocimiento
(%)

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

*Evaluación
de la señal*

SEÑAL

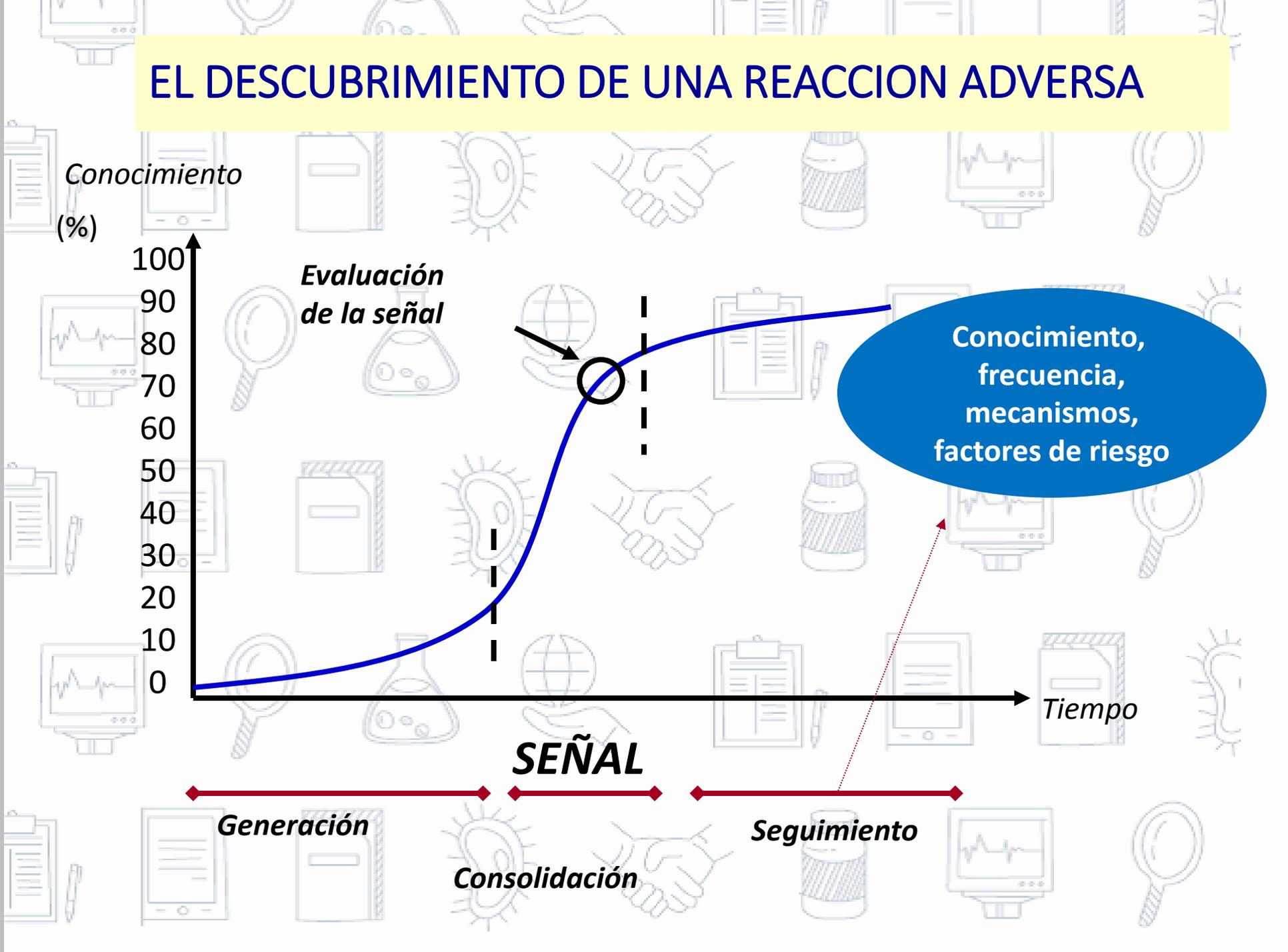
Generación

Consolidación

Seguimiento

Tiempo

Conocimiento,
frecuencia,
mecanismos,
factores de riesgo



Premisas de trabajo

- Autoridades Regulatoras Nacionales realizan el análisis y gestión de las señales en farmacovigilancia
- Tarea compartida de las Autoridades Regulatoras con los laboratorios titulares de autorizaciones de comercialización
- Identificación de señales / Base de datos NE / EPA / FV activa
- Revisión cuidadosa, rutinaria, estandarizada
- Fortalecimiento y validación de las señales
- Comunicación
- **Sistema de priorización de señales**
- **Colaboración internacional / información y gestión**

Colaboración internacional

Participaron en la elaboración del documento:

Mariano Madurga Sanz (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - España*)

Giset Jiménez (*Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos – Cuba*)



Validación y aportes finales a la edición:

Gloria Giraldo (*Health Canada, Canadá*)

Henry Cuevas (*Health Canada, Canadá*)

Ricardo Pérez (*Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica*)

Xiomara Vega (*Ministerio de Salud de Costa Rica, Costa Rica*)

Marga Chaclán (*Ministerio de Salud, Guatemala*)

Leticia Vargas (*Ministerio de Salud, Guatemala*)

José Luis Castro (*OPS/OMS, Washington DC*)

Robin Rojas Cortés (*OPS/OMS, Washington DC*)

<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49596>

Triggers “Activadores”

- ❑ RAM inesperada- desconocida.
- ❑ Desenlace fatal o que amenace la vida de los pacientes.
- ❑ RAM consideradas peligrosas
 - Sd de Steven Jhonson
 - Necrolisis Epidermica Tóxica
 - Agranulocitosis
- ❑ Grupo vulnerables o especiales
- ❑ Consideraciones especiales de RAM esperadas.

Discusión y selección de señales

Algoritmo SNIP (UK/MCA)

(Strength / New / Importance / Potential)

- **Solidez:** Cantidad y calidad de la información
- **Novedad:** Literatura, guías terapéuticas, etc.
- **Importancia:** Salud Pública
- **Prevención:** Disminución del riesgo

Importante a tener en cuenta

- ¿Qué **conocemos** actualmente del medicamento?
- ¿Qué conocemos sobre sus **indicaciones terapéuticas**?
- ¿Qué conocemos sobre medicamentos de la misma familia terapéutica (**efecto de clase**)?
- Existe una relación de **causalidad** razonable en la asociación medicamento-RAM?
 - Análisis de Causalidad.



Fuentes de información sobre Señales de Seguridad de medicamentos

- Notificaciones espontáneas (ICSR-Individual Case Safety Reports)
- Ensayos clínicos-Estudios Observacionales
- Literatura científica
- Programa Internacional de OMS-UMC
- Eventos Científicos
- Agencias Reguladoras
- Media

Pequeñas bases de datos.



 THE NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

THE LANCET

Annals of Internal Medicine

ESTABLISHED IN 1977 BY THE AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

BMJ

JAMA The J
American

WHO

PHARMACEUTICALS

NEWSLETTER  World Health
Organization

Prepared in collaboration with the
WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring,
Uppsala, Sweden

Señal: Métodos de estudio

CUALITATIVOS

- Consistencia de los datos
- Relación entre la exposición al fármaco y la respuesta
- Plausibilidad biológica de la hipótesis
- Hallazgos experimentales
- Analogía con experiencias previas

Gestión de la información

CUANTITATIVOS

- Analizan estadísticamente la aparición de asociaciones fármaco-reacción con una frecuencia que supere la que podría esperarse por el azar
- Ofrecen un estimador central y un intervalo de confianza

ROR
PRR
IC (enfoque bayesiano)

DMA	Computation	Published threshold criteria	Advantage	Limitations	Regulatory Agencies
<i>Bayesian methods</i>					
Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) [36]	$\frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	E _{BGMIS} > 2 N > 0	Always applicable More specific as compared to frequentist method*	Relatively non-transparent for people non familiar with Bayesian statistics Lower sensitivity	FDA (AERS)
Bayesian Confidence Propagation Neural network (BCPN) [37]	$\log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+c)(a+b)}$	IC-2 SD > 0	Always applicable More specific as compared to frequentist method* Can be used for pattern recognition in higher dimension	Relatively non-transparent for people non familiar with Bayesian statistics Lower sensitivity	UMC (WHO-Vigibase)
<i>Frequentist methods</i>					
Proportional Reporting Ratio (PRR) [35]	$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ 95% CI = $e^{\ln(\text{PRR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	PRR ≥ 2, χ ² ≥ 4, N ≥ 3	Easily applicable Easily interpretable More sensitive as compared to Bayesian method*	Cannot be calculated for all drug-event combinations Lower specificity	EMA (Eudravigilance) Italian Regulatory Agency (AIFA)
Reporting Odds Ratio (ROR) [46]	$\frac{a/c}{b/d}$ 95% CI = $e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	95% CI > 1, N ≥ 2	Easily applicable Easily interpretable More sensitive as compared to Bayesian method* Different adjustment for covariates in logistic regression analysis	Odds ratio not calculated if denominator is zero (specific ADRs) Lower specificity	Lareb (Netherlands)

* when commonly cited thresholds are used.

χ²= chi-squared; N= number of cases; IC= Information Component; CI=Confidence Interval; SD=Standard Deviation; E_{BGMIS}=Empirical Bayesian Geometric Mean; ω=fifth percentile of the posterior distribution, i.e., there is a 95% probability that the "true" relative reporting ratio exceeds the E_{BGMIS}

<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38579.pdf>

Señal: Captopril - tos

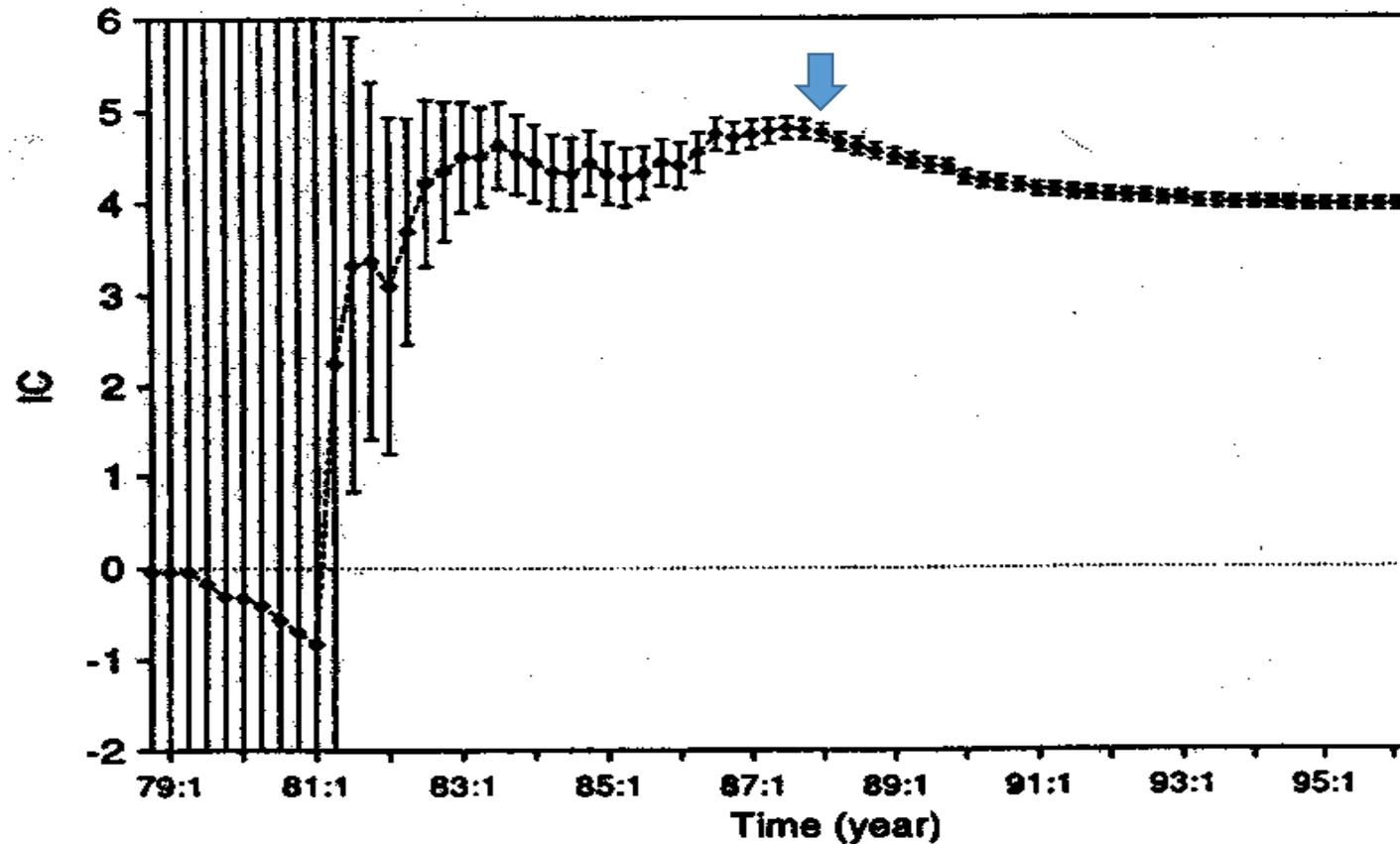


Fig. 1 The change in IC between 1979 to 1996 for the association captopril-coughing. The IC is plotted at quarterly intervals with 95% confidence limits shown

Señal: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina - tos

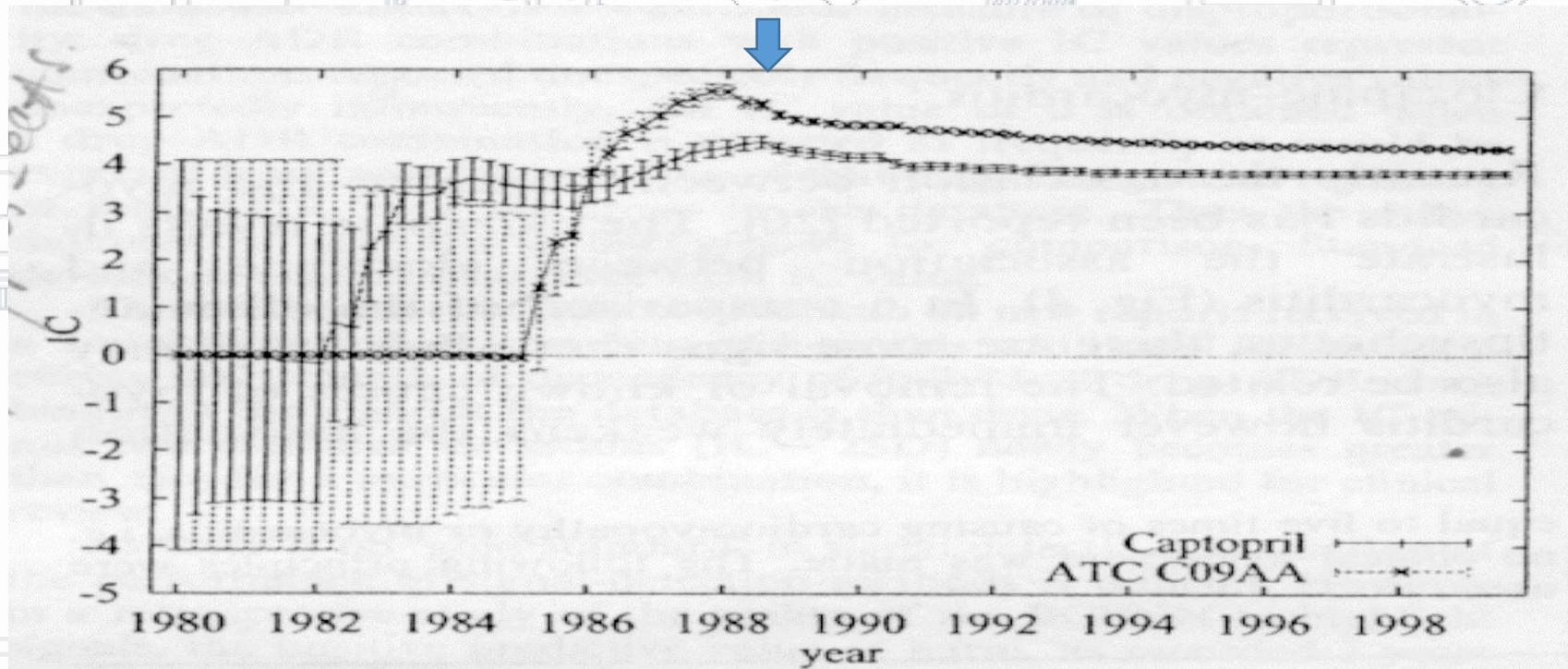
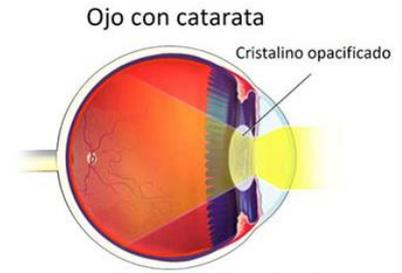


Fig. 2. Captopril, anatomic therapeutic chemical (ATC) group C09AA – coughing. This graph shows the change in information component (IC) over time of captopril with coughing until the end of the third quarter of 1999. The IC is plotted on the y axis and time (in quarters) on the x axis. On the same graph the ATC group C09AA angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (excluding captopril) with coughing is plotted. All data plotted are cumulative

Colaboración internacional

Señal: Cataratas y Estatinas



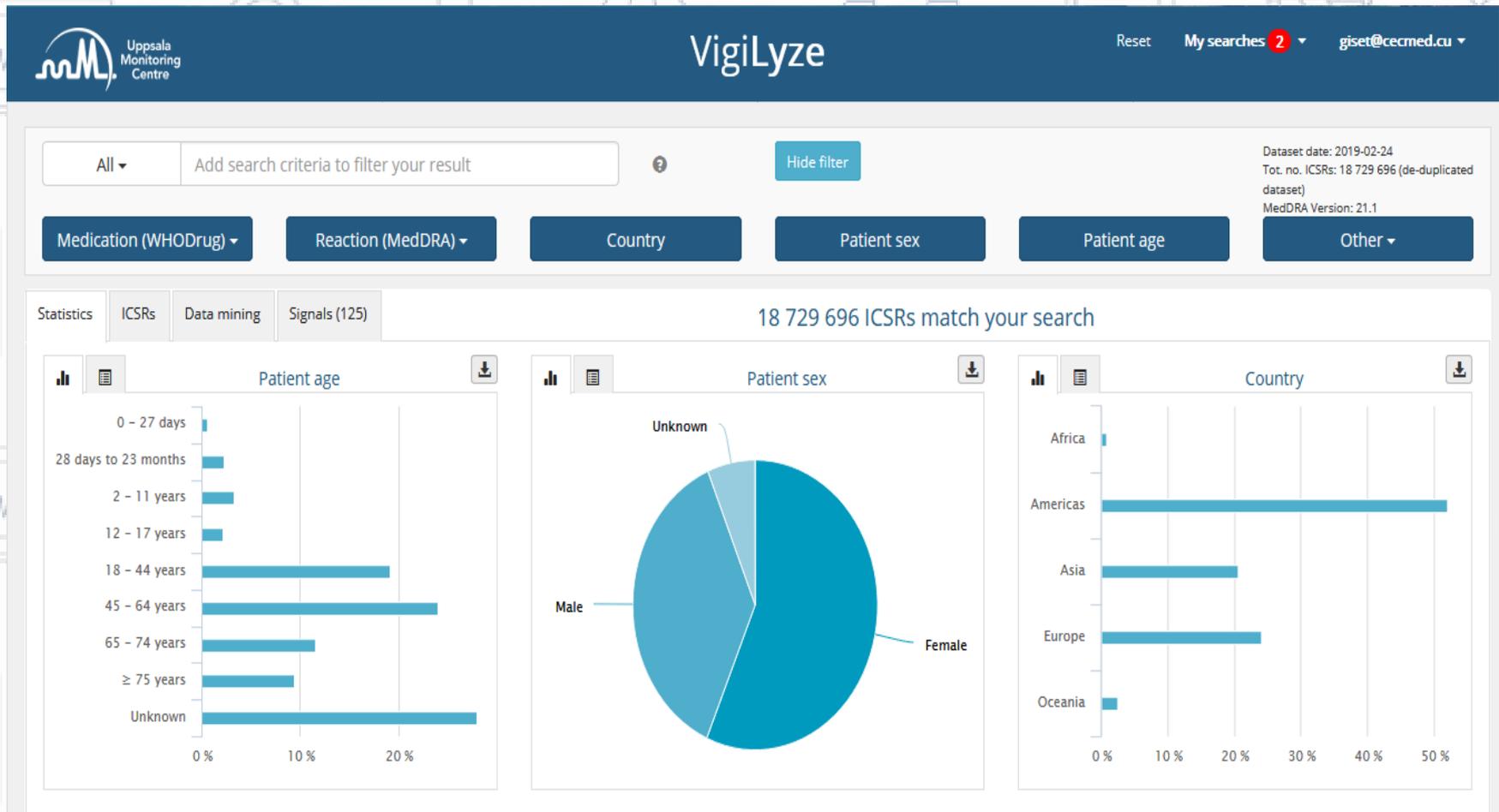
- **Cataratas** en la causa más frecuente de ceguera en el mundo
- **Estatinas** están entre los medicamentos más prescritos a nivel mundial para la prevención de enfermedades cardiovasculares
- La opacificación del cristalino (catarata) es un proceso multifactorial que puede ser iniciado por un **daño oxidativo**
- Hipótesis inicial que el efecto antioxidante y antiinflamatorio sobre el lente ocular puede enlentecer el proceso de envejecimiento del núcleo y epitelio del lente
- Aunque los estudios clínicos han reportado resultados contradictorios, **algunos han encontrado un aumento del riesgo de cataratas en asociación al uso de estatinas, mientras otros han reportado protección**

Diego Macías (OPS / España), Francisco Bosco Cortés (El Salvador) / Giset Jiménez López (Cuba) / José Luis Castro (OPS / Washington)

Señal: Cataratas y Estatinas

Objetivo

Realizar un **análisis de desproporcionalidad** actualizado a partir de la **Base de Datos global** de casos individuales de FV con el fin de documentar la relación entre las cataratas y el uso de estatinas



Señal: Cataratas y Estatinas

Metodología

- Selección de los términos de la RAM por el **diccionario MedDRA (términos preferidos (PTs))**: “Cataract”, “Cataract cortical”, “Cataract nuclear” and “Cataract subcapsular”
- Grupo de medicamentos: **HMG-CoA reductase inhibitors (ATC: C10AA)**
- Periodo de tiempo: 14 Nov **1967** - 15 de enero **2019**
- Se excluyeron las combinaciones a dosis fijas de estatinas.
- Se seleccionó un **control positivo** (prednisolona) y un **control negativo** (paracetamol / acetaminofen).
- Se incluyeron reportes de cataratas por otros medicamentos hipolipemiantes: **fibrates** (ATC: C10AB), **ezetimibe** (ATC: C10AX09) and **proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibodies** (ATC C10AX13, C10AX14).
- Adicionalmente, se exploraron diferencias en la desproporcionalidad según la lipofilia y las estatinas se clasificaron en dos grupos: **hidrofilicas** (pravastatin, rosuvastatin) and **lipofilicas** (resto)

Desproporcionalidad se investigó a partir de calcular los **Odds Ratio Proporcionales (ROR)** con su intervalo de confianza al 95 % (método de Woolf)

Software estadístico Epidat 3.1

Tabla de contingencia de 2 x 2



	Evento Adverso (R)	Todos los otros Eventos Adversos	
Medicamento (P)	A	B	A+B
Todos los otros Medicamentos	C	D	C+D
	A+C	B+D	N= A+B+C+D

Tabla 3. Tabla de contingencia 2x2. (Fuente: European Medicines Agency, 2006)

Resultados OR > 1 indica una tasa de reporte observada mayor que la esperada

Principales resultados

- **26 885** ICSRs de cataratas
- De estos **1 402** ICSRs tuvieron la **combinación cataratas – estatinas**
- La media de la edad de los pacientes fue **62 años** (rango 12-95)
- Según sexo 471 (33.59%) fueron hombres y **845 (60.27%) mujeres**
- De los 1 402 ICSRs, 327 (23.36%) fue reportado por un profesional sanitario, **420 (29.96%) por consumidores**
- Según regiones, los reportes originados en **Las Américas fueron 1145 (81.67%)**, de Europa 193 (13.77%), Asia 31 (2.21%), Oceanía 27(1.93 %) y Africa 6 (0.43 %)
- El PT más reportado fue **catarata 1387 (98,93%)**, seguido de la catarata subcapsular 11 (0.78%), nuclear 6 (0.43%) y la cortical 1 (0.07%).

Se encontró desproporcionalidad en **todas las estatinas** individuales con excepción de pitavastatina and cerivastatina

Desproporcionalidad en las estatinas como **grupo farmacológico**

Desproporcionalidad para estatinas **hidrófilas y lipofilas**

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Medicamento	CT x ES	Otra RAM x ES	CT x otro F	No ES ni CT	ROR	IC inf	IC sup	
Atorvastatin	514	101589	26280	18191935	3,5	3,20	3,82	
Cerivastatin	27	13988	26767	18279536	1,3	0,90	1,92	←
Fluvastatin	22	7428	26772	18286096	2,02	1,33	3,07	
Lovastatin	349	16378	26445	18277146	14,7	13,20	16,40	
Pitavastatin	10	4584	26784	18288940	1,5	0,80	2,77	←
Pravastatin	85	18530	26709	18274994	3,1	2,53	3,88	
Rosuvastatin	216	51117	26578	18242407	2,9	2,53	3,31	
Simvastatin	215	63184	26579	18230340	2,3	2,04	2,67	
Estatinas	1400	269471	25394	18024053	3,7	3,49	3,89	
Prednisona (control +)	6	961	26788	18292563	6,4	5,88	7,06	
Paracetamol (control -)	15	119677	26779	18173847	0,1	0,05	0,14	
Ezetimida	11	15664	26783	18277860	0,5	0,26	0,86	
Fibratos	45	31090	26749	18262434	0,9	0,73	1,32	
Estatinas lipofilas	564	79562	26230	18213962	4,9	4,52	5,35	
Estatinas hidrófilas	874	197236	25920	18096288	3,1	2,89	3,31	

Aspectos de la discusión

- Alteraciones de la biosíntesis del colesterol a nivel del cristalino (datos preclínicos en ratas y perros / opacidad del cristalino en animales jóvenes)
- Mecanismo directo (fármaco se fije a la lente) / hidrofilia y lipofilia
- Disminución del colesterol (mecanismo hipolipemiante) en la membrana del lente / opacidad / otros hipolipemiantes?
- Potencia hipolipemiante
- **Mecanismo oxidativo** explicaría el efecto de clase (rabdomiolisis y toxicidad renal) / niveles plasmáticos. En situaciones de aumento de radicales libres, mayor oxidación, mayor exposición a rayos UV aumenta riesgo de cataratas
- Estatinas desacoplan la cadena oxidativa / coenzima Q10 (efecto antioxidativo)
- Evidencia clínica contradictoria / metanálisis 2013 y otro en 2017 (**OR 1,13, IC 0,99 – 1,25**)
- Los hallazgos de este análisis **apoyan el riesgo de cataratas por estatinas**



Cataracts and statins. A disproportionality analysis using data from Vigibase

Diego Macías Saint-Gerons^{a,b,*}, Francisco Bosco Cortez^c, Giset Jiménez López^d, José Luis Castro^b, Rafael Tabarés-Seisdedos^a^a Department of Medicine, University of Valencia, INCLIVA Health Research Institute and CIBERSAM, Valencia, Spain^b Unit of Medicine and Health Technologies (MT), Dep. of Health Systems and Services (ISS), Pan American Health Organization (PAHO/WHO), United States^c Dirección Nacional de Medicamentos, Gobierno de El Salvador, Cd Merlot, El Salvador^d CECMED Departamento de Vigilancia Postcomercialización, La Habana, Cuba

ARTICLE INFO

Keywords:

Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase

inhibitors

Statins

Anticholinergic agents

Cataract

Pharmacovigilance

ABSTRACT

The basis of the association between statin use and cataract has been explored using the World Health Organization (WHO) global database of individual case safety reports (ICSRs) for drug monitoring (Vigibase) through January 2019. The reporting odds ratios (RORs) as a measure of disproportionality for reported cataracts and individual statins have been calculated. Subgroup analyses according to statin lipophilicity, sex, and age groups have been performed. Moreover, RORs have been calculated for non-statin lipid lowering drugs. An increased disproportionality have been found for most individual statins lovastatin [ROR: 14.80, 95% confidence interval (CI): 13.30, 16.46], atorvastatin (ROR: 3.48, 95% CI: 3.19–3.80), pravastatin (ROR: 3.15, 95% CI: 2.54–3.90), rosuvastatin (ROR: 2.90, 95% CI: 2.53–3.31), simvastatin (ROR: 2.27, 95% CI: 1.99–2.60), fluvastatin (ROR: 2.03, 95% CI: 1.33–3.08) and statins (overall) ROR: 3.66, 95% CI: 3.46–3.86). Increased disproportionality for cataract and statins (drug-class) have been found regardless of statin lipophilicity, sex and group age (more or less than 65 years old). No disproportionality was found for other lipid-lowering drugs (ezetimibe, fibrates or PCSK9 inhibitors). These findings suggest an increased risk of cataract associated with statins as a drug-class. Further studies to characterize the risk are advised. Benefits and potential harms should be considered before starting treatment with statins.

1. Introduction

Loss of lens transparency, cataract, is the leading cause of visual impairment and blindness worldwide (Bourne et al., 2013). Along with the aging population and extended life expectancy, the number of people with cataract is expected to increase continuously (He et al., 2017). Therefore, preventable vision loss due to cataract (reversible with surgery) and understanding the modifiable risk factors for developing lens opacities remains a public health priority (Plaxman et al., 2017; Leinchen et al., 2013).

Hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) are among the most prescribed drugs in the world for the prevention of cardiovascular disease, and its use has been expanded to wider populations. According to the Guidelines released by the American Heart Association and the American College of Cardiology up to 56 million adults are currently indicated to receive statins only in the U.S. (Salami et al., 2017). Clear benefits of statins have been found for patients at high risk of cardiovascular disease (CVD), however the potential adverse effects associated with statins should also be considered especially

in primary prevention of CVD and the elderly in which the benefits are less evident (Armitage et al., 2019).

Cataractogenesis, or opacification of the ocular lens of the eyes, is a multifactorial process that may be initiated by oxidative damage from oxygen radicals (Chodick et al., 2010). Investigators have previously hypothesized that statins' so-called antioxidant and anti-inflammatory effects on the lens may slow the aging process of the lens nucleus and epithelium (Poeng and Poon, 2012). However clinical studies have reported conflicting results; some studies have found an increased risk for cataract in association with statin use, while others have found a protective effect on the cataract risk (Desai et al., 2014).

We present an updated disproportionality analysis performed in the World Health Organization (WHO) global database of individual case safety reports (ICSRs) for drug monitoring to analyze the relation between cataract and statins.

2. Material and methods

We searched in World Health Organization (WHO) global database

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230019302739?via%3Diuhub>

* Corresponding author. Department of Medicine, University of Valencia, INCLIVA Health Research Institute and CIBERSAM, Valencia, Spain.
E-mail address: dmacias.sp@gmail.com (D. Macías Saint-Gerons).

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104509>

Received 21 June 2019; Received in revised form 3 October 2019; Accepted 24 October 2019

Available online 26 October 2019

0273-2300/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

CECMED Proyecto institucional

Sistema de priorización y validación de alertas de seguridad en Farmacovigilancia para la regulación de medicamentos.

2018 - 2020

- El CECMED en su accionar como Autoridad Nacional Reguladora, coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Post-comercialización de Medicamentos en Cuba.
- Cuenta con una base de datos de seguridad de medicamentos que se nutre de los reportes pasivos del subsistema de farmacovigilancia del Minsap, de los reportes activos de los puntos focales de vigilancia de la ARN, de los reportes de la industria farmacéutica y de los reportes activos de pacientes.
- Existe una data importante de notificaciones de reacciones adversas para la identificación de alertas tempranas / estudios previos / poblaciones especiales.
- No se cuenta con un sistema que permita validar de forma cuantitativa las señales o alertas de seguridad ni de un documento guía para la priorización de las mismas que conduzca a la adopción de medidas reguladoras

Objetivo general

Implementar un sistema de priorización y validación de alertas de seguridad de medicamentos en farmacovigilancia para la toma de decisiones y la retroalimentación a profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y a los pacientes

Resultados del Proyecto Institucional

9 950 reportes (2013 – 2018)

- **Sexo femenino** con el 66,1 % (5 542 reportes)
- **Adultos entre 19 y 59 años** con 5 593 notificaciones (66,7 %).
- **Grupos farmacológicos:** antibacterianos (1 811 notificaciones, 21,6 %), analgésicos no opioides (1428 notificaciones, 17,0 %) y antihipertensivos (674 notificaciones, 8,0 %).
- **Intensidad:** moderadas con 5 774 notificaciones (68,9 %)

1 558 combinaciones fármaco - RAM reacción adversa con 3 o mas reportes en el 2018

	A	B	C
1			
2			
3	RAM NO DESCRITA X FARMACO	Reaccion principal	
4	DIPIRONA 300 MG X 10 TABLETAS (METAMIZOL)		94
5	EDEMA MALEOLAR		3
6	EPIGASTRICO, DOLOR NO REL. ALIMEN		3
7	NAUSEAS		6
8	VERTIGO		4
9	VOMITOS		18
10	AMOXICILINA 500 MG X 10 CAPSULAS		67
11	ANSIEDAD		4
12	CEFALEA		10
13	DEBILIDAD MUSCULAR		3
14	MAREO		3
15	SUDORACION AUMENTADA		3
16	TAQUICARDIA		4
17	VISION BORROSA		5
18	PENICILINA RAPILENTA 1 000 000 U BBO.		63
19	CEFALEA		4
20	DISNEA		4
21	IRRITABILIDAD		4
22	MAREO		3
23	NAUSEAS		3
24	SUDORACION AUMENTADA		2

Análisis

Por alertas internacionales

Por medicamento

Por tipo de RAM

Por intensidad de la RAM

Por poblaciones vulnerables

Revisión bibliográfica

Estudios nacionales sobre la temática

Estudios internacionales sobre priorización de señales

Caso de estudio: Ciprofloxacina

- Quinolona de 2da generación
- Bactericida “dependiente de la concentración” que tiene un efecto postantibiótico prolongado de 1-3h
- Actividad antibacteriana / perfil farmacocinético
- Infecciones urinarias, prostatitis, uretritis y cervicitis gonocócica, osteomielitis, infecciones respiratorias, fibrosis quística, EPOC, sinusitis, otitis, infecciones biliares, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones gastrointestinales.

Resistencia / Interacciones / Contraindicadas en niños, adolescentes en crecimiento, embarazo y lactancia

Alertas de seguridad por efecto adversos

Consumo

Alertas internacionales de seguridad

Estomatitis
Holanda

Interacción con
enalapril:
Insuficiencia renal
OMS

Riesgo de
aneurisma y
diseción aórtica
EMA / AEMPS

2001

2010

2013

2018

2019

Tendinitis y
ruptura del
tendón de Aquiles
Holanda / UK /
Italia / Canadá

Riesgo de daño
neurológico
permanente
FDA

Fluoroquinolonas de uso
sistémico: riesgo de RA
incapacitantes, de duración
prolongada y potencialmente
irreversibles en SOMA y SNC
EMA/ AEMPS / UK / FDA

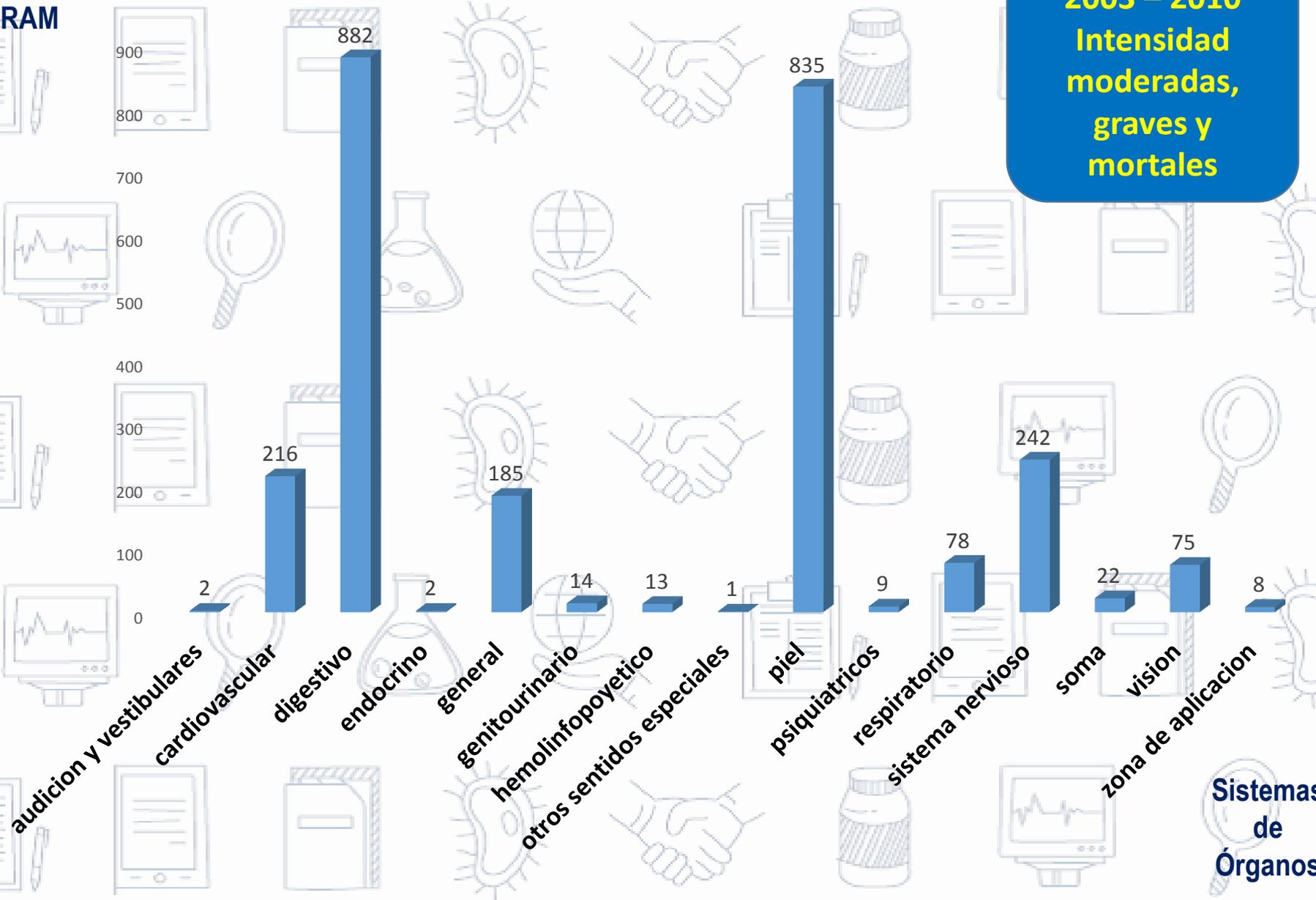
Efecto de clase

Restricciones de uso

No. de
RAM

CIPROFLOXACINO

2003 – 2010
Intensidad
moderadas,
graves y
mortales



Sistemas
de
Órganos

RAM a Ciprofloxacina

Nueva información

- Disnea
- Erupción cutánea y otras manifestaciones de hipersensibilidad
- Confusión
- Alucinaciones
- Tinnitus
- Diplopia
- Tendinitis
- Debilidad muscular
- Neuropatía periférica

No descritas

- Lipotimia
- Sangramiento digestivo
- Hipertensión arterial
- Hematomas
- Estomatitis
- Vértigo
- Papiledema
- Opresión torácica
- Insomnio

Poblaciones especiales

Señal Ciprofloxacina – Lipotimia

	Lipotimia	Otras RAM	Total
<u>Ciprofloxacino</u>	9	509	518
Otros medicamentos	48	14170	14218
Total	57	14679	14736

OR	IC (95,0%)		
5,219794	2,547335	10,695981	(Woolf)
	2,584157	10,546763	(<u>Cornfield</u>)

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
Sin corrección	25,4179	0,0000
Corrección de Yates	21,9147	0,0000

Reacciones adversas declaradas en el RCP

Frecuentes: náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarreas (raramente colitis pseudomembranosa), cefalea, mareos.

Ocasionales: anorexia, incremento de la urea y la creatinina plasmática, astenia, parestesia, neuropatías periféricas, depresión, convulsiones, temblores, fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad (fiebre, urticaria, angioedema, artralgia, mialgia y anafilaxia), percepción alterada de los colores y de las luces, visión borrosa, diplopía y disminución de la agudeza visual. Se ha reportado lesión en tendones (incluyendo ruptura) y artropatía, especialmente en ancianos y aquellos que reciben tratamiento con corticosteroides.

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, acidosis metabólica, leucopenia, anemia hemolítica y parestesias.

Otras de las reacciones que puede producir son: flatulencia, disfagia, pancreatitis, taquicardia, hipotensión, edema, sudoraciones, trastornos del movimiento, tinnitus, vasculitis, tenosinovitis, eritema nodoso, petequias e hiperglucemia, hipertensión intracraneal, rash y prurito.

Toma de decisión

- **Revisión nuevamente del RCP** / Retroalimentación al fabricante
- Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, **constituyen un efecto de clase.**
- Profundizar **relación entre acápites RAM, contraindicaciones y precauciones (poblaciones especiales)**
- Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una **cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.**
- En el caso de **infecciones leves y/o autolimitadas**, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las reacciones adversas mencionadas
- Propuesta sobre **actualización y restricción de indicaciones**
- **Vigilancia activa / EPA/ EUM**
- **Comunicación de riesgo** a profesionales sanitarios
- **Nota informativa** a pacientes



VigiLyze

Instant graphical overview of global data to support evaluation of domestic data.

Only Available to National Centres.

VigiLyze login

VigiLyze is evolving



Our website uses cookies

Cookies are small text files held on your computer. They allow us to give you the best browsing experience possible and mean that we can understand how you use our site. Some cookies have already been set. You can delete and block cookies but parts of our site won't work without them. By using our website you accept our use of cookies. Your privacy is of utmost importance for us, [find out more](#).

Remind me later

Don't show me again

Welcome Giset Jiménez López, Centro para el Control Estatal de Med., Equip. y Disp. Med.

Ongoing investigations in Centro para el Control Estatal de Med., Equip. y Disp. Med.



Assigned to me



Other

Number of case reports in VigiBase



Cuba



Globally

Versions

Latest news

1 signal was shared by Uppsala Monitoring Centre

20/10/2019

- [Desogestrel and Night sweats, vulvovaginal dryness and dry eye](#)

Signals are found under the *Investigations* area.

New version of VigiLyze released

8/10/2019

This release adds the following features to VigiLyze

Feedback

We really appreciate all your feedback – it is crucial for the continued development of VigiLyze. In the user menu there is a link where you can provide feedback.

PRR and ROR available in addition to IC

Two more methods of disproportionality analysis, Proportional Reporting Ratio (PRR) and Reporting Odds Ratio (ROR), are now available, in addition to the Information Component (IC). You find the different disproportionality options in the User menu, under Settings.

Disproportionality including aggregated values and subgroups in the Qualitative work-flow

To facilitate exploring the data, the three disproportionality analysis methods (IC, PRR, ROR) are also available in the Qualitative work-flow. Here you will find some additional features such as

- when you explore the data and expand an investigation to include multiple similar drugs and/or reactions, it can be valuable to see the aggregated disproportionality measures. Try to filter on a group of terms or drugs and see how it works.

Add search criteria to filter your result

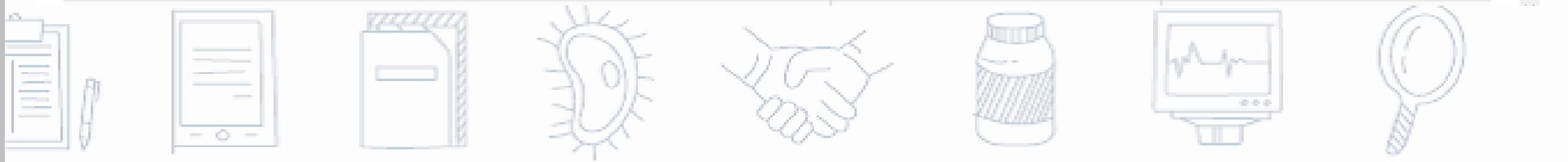
Filter Columns

10 843 combinations match Cuba
43 227 cases in regional and 21 316 718 cases in global background

Not investigated Under investigation

Drug >
Reaction >
Advanced
Not investigated
Under investigation
Locked investigation

Active ingredient(s)	Reaction (PT)		Cuba				Global			
			N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC
Atenolol	Bradycardia	Add investigation	189	4	5.1	5.3	3 633	94	5.2	5.3
Haloperidol	Hypertonia	Add investigation	43	1	4.6	5.1	800	31	4.5	4.6
Blood substitutes and plasma protein fractions	Chills	Add investigation	66	2	4.5	4.8	69	3	4.1	4.5
Haloperidol	Parkinsonism	Add investigation	28	0	4.4	5.0	654	13	5.5	5.6
Haloperidol	Dyskinesia	Add investigation	32	1	4.4	5.0	1 091	65	4.0	4.1
Nalidixic acid	Fontanelle bulging	Add investigation	26	0	4.4	5.0	30	0	5.2	5.7
Calcium chloride;Glucose;Magnesium chloride;Sodium chloride;Sodium lactate	Liquid product physical issue	Add investigation	18	0	4.4	5.1	27	7	1.2	1.8
Diphtheria vaccine;Tetanus vaccine	Pain	Add investigation	31	1	4.4	4.9	3 739	1 013	1.8	1.9
Acetylsalicylic acid	Gastrointestinal haemorrhage	Add investigation	55	2	4.2	4.7	18 199	736	4.6	4.6



Etapas en la gestión de las señales

- Identificación
- Validación
- Análisis y priorización
- Evaluación
- Recomendación de acciones
- Intercambio de información

