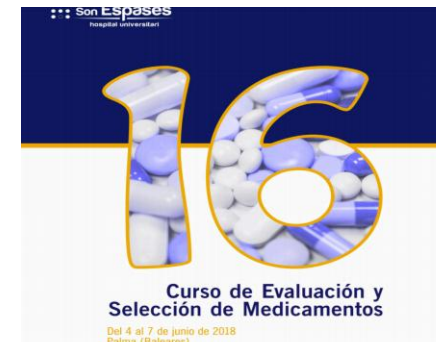




EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD



SANDRA FLORES MORENO
FEA Farmacia Hospitalaria
U.G.C Farmacia Hospitalria
H.U Virgen del Rocío
4 de Junio de 2018



1.IMPORTANCIA.

2.FUENTES DE
INFORMACIÓN

3.ANÁLISIS CRÍTICO

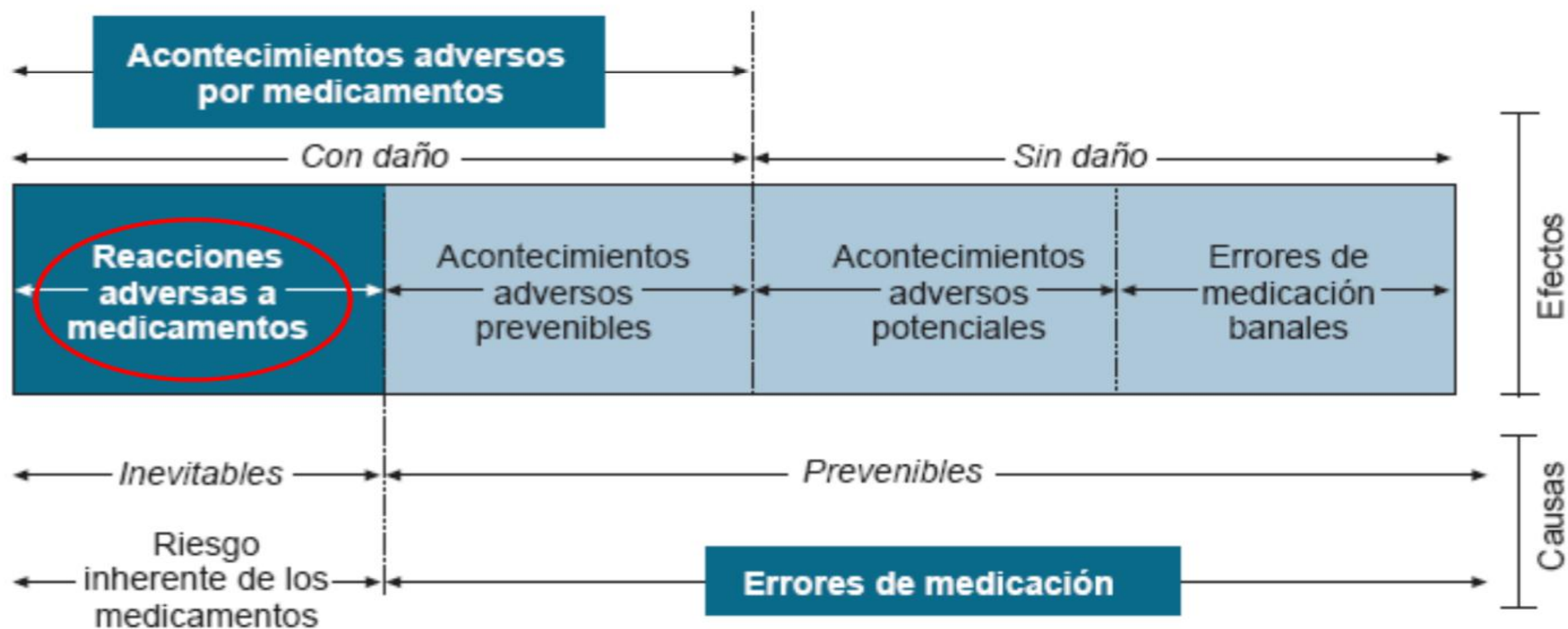
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.INCORPORACIÓN A LA
TOMA DE DECISIONES



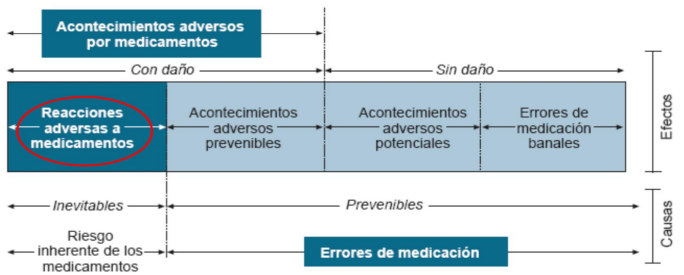


DEFINICIONES

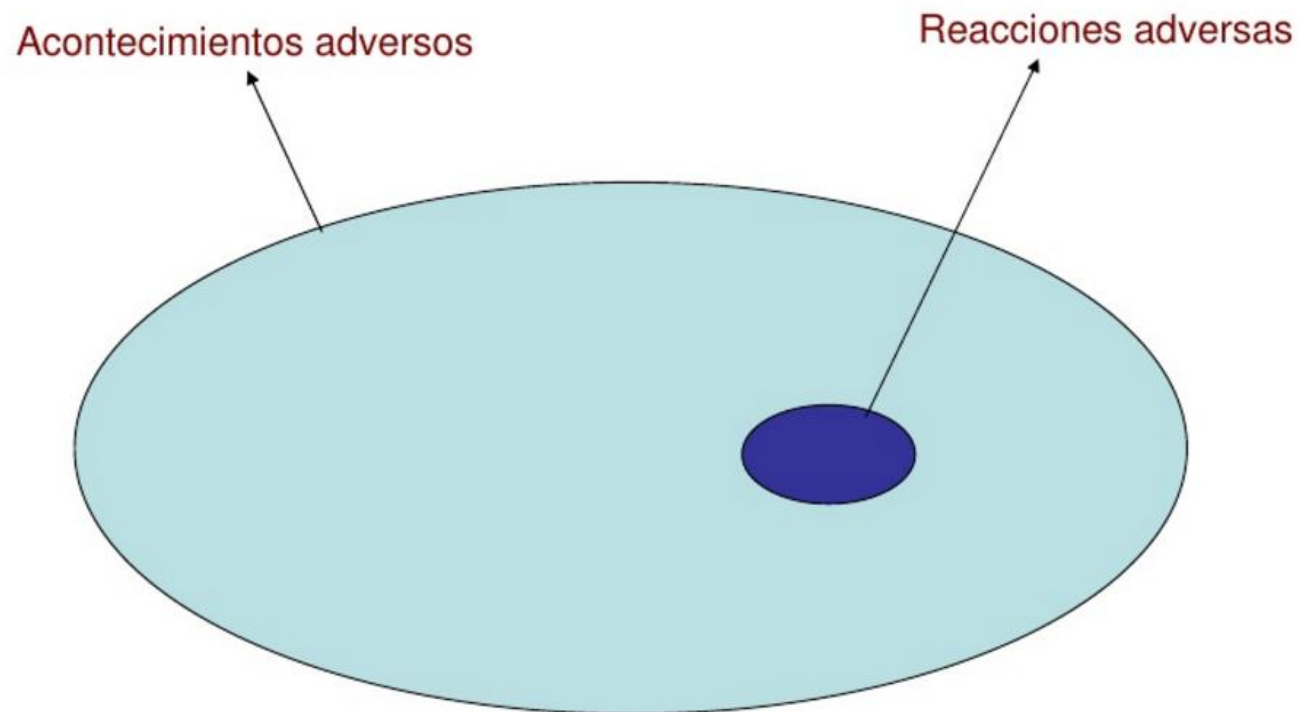




DEFINICIONES



Acontecimientos adversos vs Reacciones Adversas



I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

IMPORTANCIA

Entre el 3-5% de los nuevos principios activos se retiran del mercado por razones de seguridad.

Por eso, recomendar como principio general la prescripción de fármacos con mayor experiencia de uso no es un mero recurso retórico que esté basado en premisas exclusivamente teóricas, sino que por el contrario es un criterio basado en pruebas.





2018 | [2017](#) | [2016](#) | [2015](#) | [2014](#) | [2013](#) | [2012](#) | [2011](#) | [2010](#) | [2009](#) | [2008](#) | [2007](#) | [2006](#) | [2005](#) | [2004](#) | [2003](#) | [2002](#) | [2001](#) | [2000](#) | [1999](#) |

Publicación en Web	Subcategoría	Título del documento
23/5/18		Dolutegravir (▼ Tivicay®, ▼ Triumeq®) y riesgo de defectos del tubo neural: como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento Nota Informativa MUH (FV), 8/2018
13/3/18		Se contraindica la administración concomitante de ▼ Xofigo (dicloruro de radio 223) con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona Nota Informativa MUH (FV), 7/2018
5/3/18		Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos Nota Informativa MUH (FV), 6/2018 Corrección de errores de 19 de marzo de 2018
21/2/18		Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas Nota Informativa MUH (FV), 5/2018
19/2/18		Gadodiamida (Omniscan®): suspensión de comercialización Nota Informativa MUH (FV), 4/2018
13/2/18		Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo Nota Informativa MUH (FV), 3/2018
9/2/18		Esmya®: vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cautelares Nota Informativa MUH (FV), 2/2018
15/1/18		Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización

PERCEPCION

Cultural: ¿fármaco más moderno=mejor, más seguro, mas caro?

Autorización: el aval del registro

Promocional: punto de vista de la industria

Científica: editoriales ó revisiones del nuevo fármaco

Experiencia personal: percepción individual

Efecto “de clase”: ¿aplicable a la seguridad?

Efecto de “dosis baja”: idiosincrasia, interacciones...

Distinta estructura química y/ó nuevo ó más seguro mecanismo de acción: incremento otras RAMs



Programa **MADRE**

Estructura

- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME
- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN
- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO
- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA
- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA
- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD
- ÁREA ECONÓMICA
- ÁREA DE CONCLUSIONES



DEFINICIONES

Grave vs Severo

- **Grave/“Serious”:** esta en relación con el pronóstico del cuadro, determina conductas a seguir.
Requiere notificación rápida por parte del investigador. Puede requerir notificación expeditiva a las Autoridades Sanitarias.
- **Severo:** es una clasificación de la intensidad o grado de afectación del efecto adverso. ej. cefalea intensa

.. Así pues una reacción puede ser grave y no severa..

Intensidad de acontecimiento adversos

- **Leve:** el paciente es consciente del signo o síntoma, pero fácilmente tolerable. No requiere terapia o intervención médica
- **Moderado:** molestia que produce interferencia con las actividades habituales. Requiere intervención médica o terapia mínima
- **Severo:** incapacita e inhabilita para trabajar o efectuar actividades habituales. Requiere intervención o terapia médica



NOVEDADES

Mayor nivel de
incertidumbre



Información limitada
proveniente de EECC



FÁRMACOS DE MAYOR EXPERIENCIA CLÍNICA

Menor nivel de
incertidumbre



Información proveniente de
EC, programa TA, estudios
epidemiológicos

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS

Ficha técnicas AEMPs, EPAR

Estudios observacionales

Alertas de agencias reguladoras

EMA

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/drugalert/drugalert.htm>

AEM

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

FDA www.fda.gov/medwatch

Boletines de Farmacovigilancia



BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES

Diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realizan según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia.

El tamaño de la muestra no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos.

Capacidad limitada para identificar RAM



BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES

Diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realizan según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia.

El tamaño de la muestra no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos.

Capacidad limitada para identificar RAM

- Poco frecuentes
- Idiosincráticas
- Exposición prolongada

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

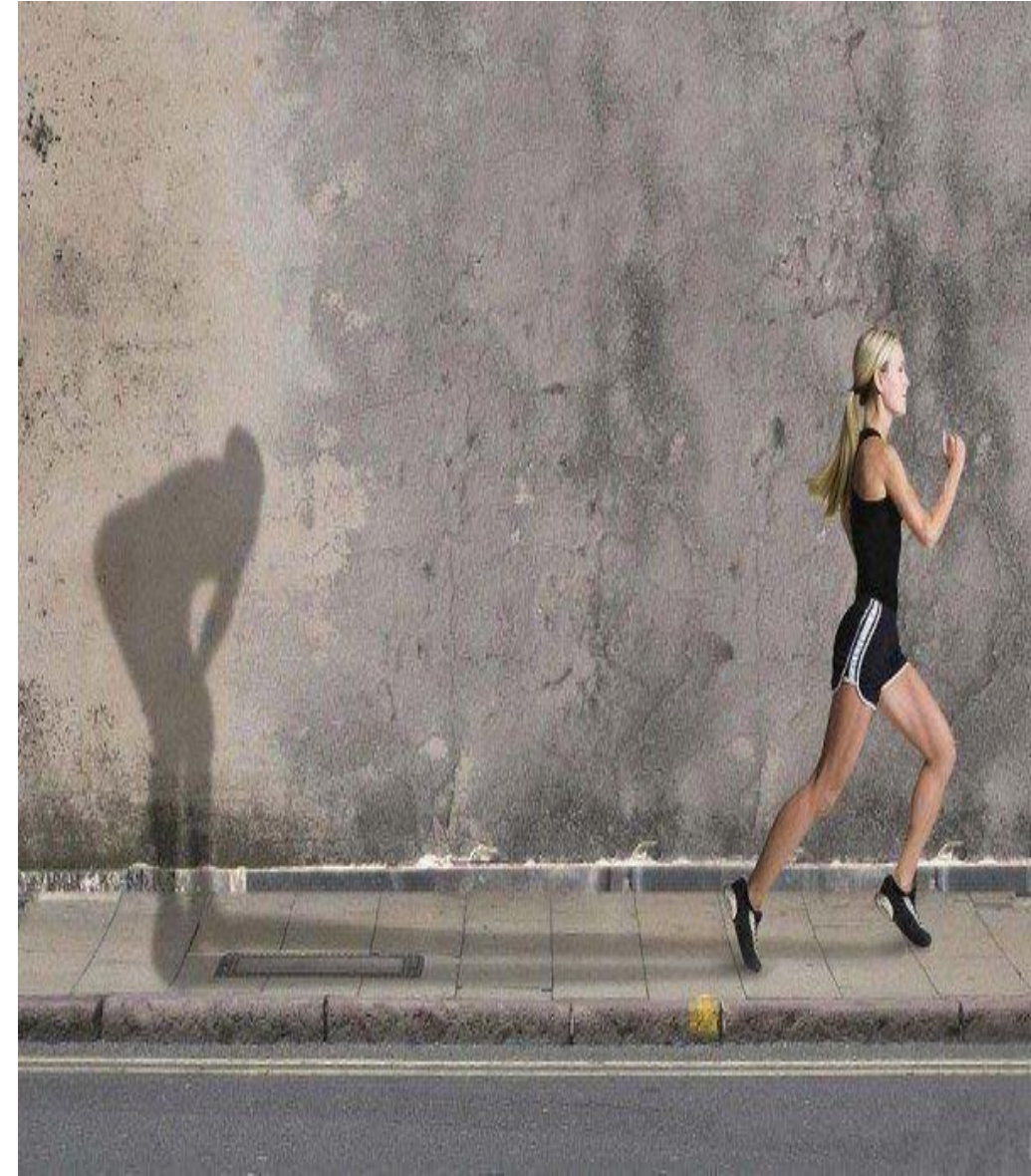
ENSAYOS CLÍNICOS

A) Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización	
Fase	Número de pacientes
Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total	<2.500
B) Número de pacientes necesarios para detectar tres casos de una reacción adversa	
Incidencia de la reacción	Número de pacientes para detectar 3 casos
1 de cada 100	650
1 de cada 200	1.300
1 de cada 1.000	6.500
1 de cada 2.000	13.000
1 de cada 10.000	65.000

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica habitual

Característica	Ensayos clínicos	Práctica habitual
Número de pacientes	Pequeño	Mucho mayor
Duración	Corta	Larga
Tipo de pacientes	Adultos	Adultos, niños, ancianos, embarazadas
Indicaciones	Muy definida	Menos definida
Patologías concomitantes	Sin otras patologías	Con otras patologías
Posibilidad de interacciones	Limitada	Amplia
Dosis y pauta	Estandarizada	Variable
Cumplimiento terapéutico	Controlado	Descontrolado



BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

EPAR

DATOS AGRUPADOS DE DIFERENTES INDICACIONES.
DATOS DE ESTUDIOS POST AUTORIZACIÓN



4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Tecentriq se basa en datos agrupados en 2.160 pacientes con CU metastásico y CPNM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (35,4%), disminución del apetito (25,5%), náusea (22,9%), disnea (21,8%), diarrea (18,6%), erupción cutánea (18,6%), pirexia (18,3%), vómitos (15,0%), artralgia (14,2%), astenia (13,8%) y prurito (11,3%).

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

EPAR

- Los efectos adversos se comunican:
1. Por aparatos.
 2. Caracterización de la frecuencia estipulada.

	Any grade (n=119)	Grade 3-4 (n=119)
Overall	79 (66%)	19 (16%)
Fatigue	36 (30%)	4 (3%)
Diarrhoea	14 (12%)	2 (2%)
Pruritus	13 (11%)	1 (1%)
Decreased appetite	11 (9%)	1 (1%)
Hypothyroidism	8 (7%)	0
Anaemia	6 (5%)	1 (1%)
Chills	6 (5%)	0
Nausea	6 (5%)	0
Pyrexia	6 (5%)	0
Rash	6 (5%)	1 (1%)
Vomiting	6 (5%)	0
Rash, maculopapular	5 (4%)	0
Alanine aminotransferase increased	5 (4%)	4 (3%)
Arthralgia	5 (4%)	0
Aspartate aminotransferase increased	4 (3%)	3 (3%)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (3%)	1 (1%)
Blood bilirubin increased	4 (3%)	2 (2%)
Dyspnoea	4 (3%)	0

Tabla 2: Tabla de las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con Tecentriq en los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Frecuente	Hipotiroidismo ^a , hipertiroidismo ^b
Poco frecuente	Diabetes mellitus ^c , insuficiencia suprarrenal ^d
Raro	Hipofisitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito
Frecuente	Hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuente	Síndrome de Guillain-Barré ^e , meningitis no infectiva ^f
Raro	Encefalitis no infectiva ^g , síndrome miasténico ^h
Trastornos cardíacos	
Raro	Miocarditis ^h
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente	Disnea
Frecuente	Neumonitis ⁱ , hipoxia, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náusea, vómitos, diarrea
Frecuente	Dolor abdominal, colitis ^j , disfagia
Poco frecuente	Pancreatitis ^k , elevación de lipasas
Raro	Elevación de amilasas
Trastornos hepato biliarios	
Frecuente	Elevación de AST, elevación de ALT
Poco frecuente	Hepatitis ^l
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Erupción cutánea ^m , prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Artralgia
Frecuente	Dolor musculoesquelético

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Las reacciones adversas que deben figurar en el texto: las más frecuentes, las más graves y siempre que las haya, o al menos hayan sido declaradas, las irreversibles.

La relación completa de reacciones adversas debe figurar en un anexo. La gravedad de las reacciones adversas se hará de acuerdo con la clasificación del National Institute of Health (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>). .

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los siguientes datos reflejan la exposición a atezolizumab en caso de reacciones adversas clínicamente significativas en estudios clínicos (ver sección 5.1). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Neumonitis inmunorrelacionada

Se produjo neumonitis en el 3,1% (68/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. De los 68 pacientes, uno experimentó un acontecimiento mortal. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango de 3 días a 20,5 meses). La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango de 0 días a 15,1+ meses; como valor censurado). La neumonitis provocó la suspensión de atezolizumab en 10 (0,5%) pacientes. La neumonitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 1,6% (34/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Hepatitis inmunorrelacionada

Se produjo hepatitis en 0,3% (7/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 1,1 meses (rango de 9 días a 7,9 meses). La mediana de duración fue de 1 mes (rango de 9 días a 1,9+ meses; como valor censurado). La hepatitis provocó la suspensión de atezolizumab en 2 (< 0.1%) pacientes. La hepatitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,2% (5/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Colitis inmunorrelacionada

Se produjo colitis en 1,1% (23/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 4 meses (rango de 15 días a 15,2 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango de 3 días a 17,8+ meses; como valor censurado). La colitis provocó la suspensión de atezolizumab en 5 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,5% (10/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN : ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD

En general los estudios que se realizan con los medicamentos tras su comercialización se denominan EPAs. En nuestro país se distinguen los siguientes EPAs

✓ **Se clasifican** en los siguientes tipos:

- **EPA-LA:** Estudio posautorización de tipo observacional que es una condición establecida en el momento de autorización de un medicamento, constituye una exigencia de la autoridad sanitaria para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forma parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular.
- **EPA-AS:** Estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovido por una Administración Sanitaria o financiado con fondos públicos.
- **EPA-SP:** Estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las dos categorías anteriores.
- **EPA-OD:** Otros estudios posautorización con otros diseños (casos y controles, transversales o retrospectivos, etc.).
- **NO-EPA:** Estudio observacional no posautorización, en el que el medicamento no es el factor de exposición fundamental investigado.

FUENTES SECUNDARIAS

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
 - A nivel nacional
 - Otros países
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

[http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Configuración local/Temp/Rar\\$DI00.281/Formulario 6_3.doc](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Configuración local/Temp/Rar$DI00.281/Formulario 6_3.doc)



BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN



El Sistema Español de Farmacovigilancia se creó como una estructura descentralizada, donde existen unos Centros Regionales de Farmacovigilancia en cada una de las comunidades Autónomas que dependen de las respectivas consejerías. Está integrado por 17 Centros Autonómicos y un Centro Coordinador ubicado en la División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. A su vez, se integra dentro del Programa Internacional de la OMS, que funciona en sesenta y cinco países y que tiene su Centro Coordinador Internacional en Uppsala (Suecia). Este Programa también se denomina "Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (NERA)".

El núcleo de trabajo fundamental del Sistema Español de Farmacovigilancia es la Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, mediante el cual se recoge, evalúa y registra todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificadas por los profesionales sanitarios con el fin de identificar de forma precoz nuevos riesgos. Estas funciones se realizan por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia de cada una de las comunidades autónomas.

La farmacovigilancia se articula en España en torno a dos instituciones básicas:

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) que agrupa los esfuerzos de las Comunidades Autónomas AEMPS en esta materia
2. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano consultivo de la AEMPS.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), de forma colaboradora entre todas las 28 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios de información acordados en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 2**, según informa¹ la AEMPS en su Boletín Mensual. Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en el Bot PLUS y la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos](#).

Tabla 1: Cambios en la información de seguridad de ciertos medicamentos.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Amoxicilina (Clamoxyl® y EFG)	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se ha identificado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa asociada a la administración de amoxicilina.
Baclofeno (Lioresal®)	Síndrome de apnea del sueño, rabdomiólisis y encefalopatía tóxica	Se ha identificado síndrome de apnea del sueño con dosis elevadas de baclofeno (≥100 mg) en pacientes adictos al alcohol, rabdomiólisis tras retirada brusca del medicamento y encefalopatía tóxica en pacientes con insuficiencia renal que tomaban baclofeno oral en dosis superiores a 5 mg al día como nuevas reacciones asociadas a la administración de baclofeno.
Carbidopa/levodopa (Duodopa®, Sinemet®)	Síndrome de disregulación de dopamina	Se ha identificado síndrome de disregulación de dopamina como nueva reacción adversa asociada a la administración de carbidopa/levodopa.
Conestat alfa (Ruconest®, aún no comercializado)	Prueba intradérmica	Se eliminará de la información del producto la advertencia sobre la realización de la prueba intradérmica para

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Site-wide search

Advanced document search

HomeFind medicineHuman regulatoryVeterinary regulatoryCommitteesNews & eventsPartners & networksAbout us

How the committees work

CHMP

CVMP

PRAC

Members

Meetings

Agendas and outcomes

COMP

HMPC

CAT

PDCO

Working parties and other groups

HomeCommitteesPRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

EmailPrintHelpShare



The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) is the European Medicines Agency's (EMA) committee responsible for assessing and monitoring the safety of human medicines.

The PRAC was formally established in line with the pharmacovigilance legislation which came into effect in 2012 to help strengthen the safety monitoring of medicines across Europe.

Role of the PRAC

The PRAC is responsible for assessing all aspects of risk management of human medicines, including:

- the detection, assessment, minimisation and communication of the risk of adverse reactions, while taking the therapeutic effect of the medicine into account;
- design and evaluation of post-authorisation safety studies;
- pharmacovigilance audit.

The PRAC provides recommendations on questions on pharmacovigilance and risk management systems, including the monitoring of their effectiveness, to the:

Related content

- Pharmacovigilance
- Public hearings
- Human regulatory: Scientific guidelines
- About us
- European experts

Related documents

 Policy on scientific publication and representation for European Medicines Agency scientific committees and their members (21/12/2010)

Scientific publications

- Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with

- ▶ Giotrif (afatinib).
- ▶ Ovaleap (follitropin alfa).
- ▶ Spedra (avanafil).
- ▶ Stribild (elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil).
- ▶ Tafinlar (dabrafenib).
- ▶ Voncento (human coagulation factor VIII / human von Willebrand factor).

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Para algunos resultados adversos poco frecuentes es posible que sólo estén disponibles estudios de series de casos o de casos y controles. Los diseños de los estudios que son más susceptibles al sesgo pueden ser aceptables para evaluar eventos graves a falta de mejores pruebas

En SEGURIDAD, una revisión pudiera consistir de con diferentes diseños de estudios para diferentes resultados, por ejemplo, ensayos aleatorizados para evaluar los beneficios y ENA para evaluar los daños.

Registrar las definiciones precisas de los desenlaces de los efectos adversos y su intensidad, ya que pueden variar entre los estudios



FUENTES SECUNDARIAS: ESTUDIOS CASO-CONTROL

Nivel	Tipo de estudio	Ventajas	Criterios de validez
1	ECA	Solo diseños que permiten la detección del efecto adverso cuando el efecto adverso es similar al evento que el tratamiento trata de evitar.	Poder insuficiente para detectar efectos adversos a no ser que el diseño sea específico para su detección.
2	Cohorte	Recogida prospectiva de datos , cohorte definida	Depende críticamente de la exactitud en el seguimiento clasificación y medición.
3	Caso-control	Barato y generalmente rápido de hacer	Los sesgos de selección y recuerdo pueden dar problemas, las relaciones temporales pueden no estar claras
4	Estudios fase 4	Pueden detectar eventos raros y graves si son lo suficientemente extensos	Ausencia de grupo control o control no emparejado Depende críticamente de la exactitud en el seguimiento clasificación y medición.
5	Series de casos	Baratos y generalmente rápidos	Generalmente pequeño tamaño muestral, el sesgo de selección puede ser un problema, ausencia de grupo control
6	A propósito de un / unos casos	Depende críticamente de la exactitud en el seguimiento clasificación y medición.	Generalmente pequeño tamaño muestral, el sesgo de selección puede ser un problema, ausencia de grupo control

FUENTES SECUNDARIAS: ESTUDIOS CASO-CONTROL

Se compara un grupo de pacientes que presentan un determinado EA (caso) con un grupo que no lo presenta (control), buscando la diferencia de exposición a la presunta causa.

Son Estudios de Observación:

- Permiten establecer la **ASOCIACIÓN**
- **NO** permiten establecer la relación causa -efecto
- Es imposible definir la incidencia de un EA

Utilidad:

- Cuando la presunta causa está constituida por: hábitos (fumar), condiciones personales, factores ambientales(tóxicos ambientales), medicamentos comunes o **frecuentemente usados**
- **La frecuencia del evento (EA) es baja**

Limitación: es necesario que se establezcan condiciones basales estrictas y que la diferencia entre ambos sea la exposición a la droga

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE SEGURIDAD

Cuando sea posible se expondrán el RAR y el NNH o NND con sus IC 95%, siempre y cuando las diferencias sean significativas ($p < 0.05$)

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son xxxx . y los más graves xxxxx.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco xxxx en xxx pacientes para la indicación xxxx al menos expuestos durante x meses (o año) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: xxxxx

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$					
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. Pulse aquí.					
-Calculadoras/programas en web GENESIS: http://gruposdetrajo.sefn.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm					

ANÁLISIS: NNH

NÚMERO NECESARIO PARA DAÑAR O LESIONAR

$$\text{NND} = \frac{1}{(\% \text{ eventos en población intervención}) - (\% \text{ eventos en población control})} \times 100$$

Aumento absoluto del riesgo (AAR)

- Se utiliza para medir efectos adversos de la intervención
- n° de pacientes tratados para producir/evitar un efecto adverso adicional
- Sólo se debe calcular de aquellos eventos con resultado estadísticamente significativo

ANÁLISIS: NNH NÚMERO NECESARIO PARA DAÑAR O LESIONAR

Referencia: Mirza M, Monk B, Herrstedt J, Oza A, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154-2164¹⁷

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio (población global)	Niraparib N (367)	Placebo N (179)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Cualquier grado:					
- Náuseas	270 (73,6%)	63 (35,2%)	38,4% (IC95: 30,0% a 46,7%)	p<0,05	
- Trombocitopenia	225 (61,3%)	10 (5,6%)	55,7% (IC95: 49,7% a 61,7%)	p<0,05	
- Fatiga	218 (59,4%)	74 (41,3%)	18,1% (IC95: 9,3% a 26,9%)	p<0,05	
- Anemia	184 (50,1%)	12 (6,7%)	43,4% (IC95: 37,1% a 49,7%)	p<0,05	
- Estreñimiento	146 (39,8%)	36 (20,1%)	19,7% (IC95: 12,0% a 27,4%)	p<0,05	
- Vómitos	126 (34,3%)	29 (16,2%)	18,1% (IC95: 10,9% a 25,4%)	p<0,05	
- Neutropenia	72 (19,6%)	11 (6,1%)	13,5% (IC95: 8,1% a 18,8%)	p<0,05	
- Dolor de cabeza	95 (25,9%)	17 (9,5%)	16,4% (IC95: 10,2% a 22,6%)	p<0,05	
- Disminución apetito	93 (25,3%)	26 (14,5%)	10,8% (IC95: 4,0% a 17,6%)	p<0,05	
- Insomnio	89 (24,3%)	13 (7,3%)	17,0% (IC95: 11,2% a 22,8%)	p<0,05	
- Dolor abdominal	83 (22,6%)	53 (29,6%)	-7,0% (IC95: -14,9% a 0,9%)	n.s.	
- Disnea	71 (19,3%)	15 (8,4%)	11,0% (IC95: 5,2% a 16,7%)	p<0,05	
- Hipertensión	71 (19,3%)	8 (4,5%)	14,9% (IC95: 9,8% a 19,9%)	p<0,05	
- Diarrea	70 (19,1%)	37 (20,7%)	-1,6% (IC95: -8,8% a 5,6%)	n.s.	
- Mareo	61 (16,6%)	13 (7,3%)	9,4% (IC95: 4,0% a 14,7%)	p<0,05	
- Tos	55 (15,0%)	8 (4,5%)	10,5% (IC95: 5,8% a 15,3%)	p<0,05	
- Dolor de espalda	49 (13,4%)	21 (11,7%)	1,6% (IC95: -4,2% a 7,5%)	n.s.	
- Artralgia	43 (11,7%)	22 (12,3%)	-0,6% (IC95: -6,4% a 5,3%)	n.s.	
- Dispepsia	42 (11,4%)	17 (9,5%)	1,9% (IC95: -3,4% a 7,3%)	n.s.	
- Nasofaringitis	41 (11,2%)	13 (7,3%)	3,9% (IC95: -1,1% a 8,9%)	n.s.	
- Infecciones del tracto urinario	38 (10,4%)	11 (6,1%)	4,2% (IC95: -0,5% a 8,9%)	n.s.	
- Palpitaciones	38 (10,4%)	3 (1,7%)	8,7% (IC95: 5,0% a 12,3%)	p<0,05	
- Disgeusia	37 (10,1%)	7 (3,9%)	6,2% (IC95: 2,0% a 10,4%)	p<0,05	
- Mialgia	30 (8,2%)	18 (10,1%)	-1,9% (IC95: -7,1% a 3,3%)	n.s.	
- Distensión abdominal	28 (7,6%)	22 (12,3%)	-4,7% (IC95: -10,2% a 0,9%)	n.s.	

ANÁLISIS: NNH NÚMERO NECESARIO PARA DAÑAR O LESIONAR

Referencia: Mirza M, Monk B, Herrstedt J, Oza A, Mahner S, Redondo A et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154-2164¹⁷

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio (población global)	Niraparib N (367)	Placebo N (179)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Cualquier grado:					
- Náuseas	270 (73,6%)	63 (35,2%)	38,4% (IC95: 30,0% a 46,7%)	p<0,05	
- Trombocitopenia	225 (61,3%)	10 (5,6%)	55,7% (IC95: 49,7% a 61,7%)	p<0,05	
- Fatiga	218 (59,4%)	74 (41,3%)	18,1% (IC95: 9,3% a 26,9%)	p<0,05	
- Anemia	184 (50,1%)	12 (6,7%)	43,4% (IC95: 37,1% a 49,7%)	p<0,05	
- Estreñimiento	146 (39,8%)	36 (20,1%)	19,7% (IC95: 12,0% a 27,4%)	p<0,05	
- Vómitos	126 (34,3%)	29 (16,2%)	18,1% (IC95: 10,9% a 25,4%)	p<0,05	
- Neutropenia	72 (19,6%)	11 (6,1%)	13,5% (IC95: 8,1% a 18,8%)	p<0,05	
- Dolor de cabeza	95 (25,9%)	17 (9,5%)	16,4% (IC95: 10,2% a 22,6%)	p<0,05	
- Disminución apetito	93 (25,3%)	26 (14,5%)	10,8% (IC95: 4,0% a 17,6%)	p<0,05	
- Insomnio	89 (24,3%)	13 (7,3%)	17,0% (IC95: 11,2% a 22,8%)	p<0,05	
- Dolor abdominal	83 (22,6%)	53 (29,6%)	-7,0% (IC95: -14,9% a 0,9%)	n.s.	
- Disnea	71 (19,3%)	15 (8,4%)	11,0% (IC95: 5,2% a 16,7%)	p<0,05	
- Hipertensión	71 (19,3%)	8 (4,5%)	14,9% (IC95: 9,8% a 19,9%)	p<0,05	
- Diarrea	70 (19,1%)	37 (20,7%)	-1,6% (IC95: -8,8% a 5,6%)	n.s.	
- Mareo	61 (16,6%)	13 (7,3%)	9,4% (IC95: 4,0% a 14,7%)	p<0,05	
- Tos	55 (15,0%)	8 (4,5%)	10,5% (IC95: 5,8% a 15,3%)	p<0,05	
- Dolor de espalda	49 (13,4%)	21 (11,7%)	1,6% (IC95: -4,2% a 7,5%)	n.s.	
- Artralgia	43 (11,7%)	22 (12,3%)	-0,6% (IC95: -6,4% a 5,3%)	n.s.	
- Dispepsia	42 (11,4%)	17 (9,5%)	1,9% (IC95: -3,4% a 7,3%)	n.s.	
- Nasofaringitis	41 (11,2%)	13 (7,3%)	3,9% (IC95: -1,1% a 8,9%)	n.s.	
- Infecciones del tracto urinario	38 (10,4%)	11 (6,1%)	4,2% (IC95: -0,5% a 8,9%)	n.s.	
- Palpitaciones	38 (10,4%)	3 (1,7%)	8,7% (IC95: 5,0% a 12,3%)	p<0,05	
- Disgeusia	37 (10,1%)	7 (3,9%)	6,2% (IC95: 2,0% a 10,4%)	p<0,05	
- Mialgia	30 (8,2%)	18 (10,1%)	-1,9% (IC95: -7,1% a 3,3%)	n.s.	
- Distensión abdominal	28 (7,6%)	22 (12,3%)	-4,7% (IC95: -10,2% a 0,9%)	n.s.	

ANÁLISIS: NNH NÚMERO NECESARIO PARA DAÑAR O LESIONAR

Por tanto, cuanto más alto es el NNH más xxxxxx
es el fármaco

ANÁLISIS: LHH

Puede ser útil la información acerca del LHH (*Likelihood to be **H**elped versus **H**armed* = probabilidad de ser ayudado frente a la de ser dañado) calculado a partir del NNT del resultado principal y del NNH de la reacción adversa más grave o relevante: $LHH = (1/NNT)/(1/NNH)$.

Su sentido es el del número de pacientes que beneficiaremos por cada paciente perjudicado con cierto efecto adverso. P. ej., un fármaco A usado en prevención de mortalidad cardiovascular tiene un NNT de 20 pero tiene un NNH para hemorragias gastrointestinales de 100, ambos valores en comparación con el fármaco B. Su LHH será de $(1/20)/(1/100) = 5$, lo que significa que por cada 5 muertes cardiovasculares evitadas produciremos 1 hemorragia gastrointestinal.

Esta información puede ser de gran utilidad para el apartado de posicionamiento terapéutico y conclusiones (Especialmente en determinados sibgrupos)

ANÁLISIS: LHH

LIMITACIONES

- 1) Compara solo un acontecimiento de ambos tipos.
- 2) No representa la incertidumbre que hay en las pruebas.
- 3) No pondera la importancia relativa del beneficio respecto al riesgo,-,

¿se pueden poner en la misma escala acontecimientos de índole tan diferente como un infarto (expresado por el NNH) y un aumento en una escala de calidad de vida (expresado por el NNT)?



ANÁLISIS

Cuando sea posible se expondrán el RAR y el NNH o NND con sus IC 95%, siempre y cuando las diferencias sean significativas ($p < 0.05$)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Mismo esquema que punto 5.2.

El objetivo de seguridad xxxxx es un objetivo definido en la metodología del ensayo. Los resultados globales y por subgrupos se exponen en la tabla, en los que cabe destacar xxxx

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad -Breve descripción variable	% (N)	% (N)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados de seguridad por subgrupos					
-En subgrupo 1	%(n1)	% (n1)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 2	%(n2)	% (n2)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 3	%(n3)	% (n3)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
etc					

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$ (**).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

Instrucciones:

El apartado 6.2 se desarrollará solo en el caso de que los objetivos del ensayo (sea principal o secundario), incluyan algún aspecto de seguridad. Ejemplo: riesgo hemorrágico en caso de los antitrombóticos. Se presentarán resultados de forma similar al apartado de eficacia.

BALANCE BENEFICIO-RIESGO

NEAR

NEAR (acrónimo de "Net Efficacy Adjusted for Risk") es una fórmula estadística que permite comparar el balance beneficio-riesgo de dos tratamientos alternativos, utilizando los resultados de EECC.

Se basa en comparar el número de pacientes que son mejorados por cada tratamiento y no sufren reacciones adversas (RAM). Como en la publicación de los ensayos clínicos este dato es prácticamente imposible de obtener, se ha propuesto utilizar el cálculo de la frecuencia esperada para conocerlo.

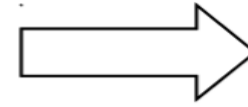
<http://www.farmacovigilanciacanarias.org/beneficioriesgo.html>

The screenshot shows the NEAR (Net Efficacy Adjusted for Risk) Calculator v1.0 interface. It is a web-based tool with a black title bar and a menu bar with 'File' and 'Help' options. The main content area is divided into several sections:

- Summarized details of the study:** This section contains input fields for 'Proband', 'Control', 'Efficacy', 'Safety', and 'Reference'.
- Calculate:** A button labeled 'Calculate' is located below the input fields.
- Expected Frequencies:** This section contains a table with columns for 'Proband' and 'Control', and rows for 'Responders without ADR', 'Responders with ADR', 'Non responders without ADR', and 'Non responders with ADR'.
- Traditional efficacy RR, Traditional safety RR, NEAR RR:** These are three rows of input fields for Relative Risk (RR) calculations, each with 'Lower 95% CI' and 'Upper 95% CI' sub-headers.
- NNT, NNH:** Two rows of input fields for Number Needed to Treat (NNT) and Number Needed to Harm (NNH) calculations, each with 'Lower 95% CI' and 'Upper 95% CI' sub-headers.
- Traditional efficacy OR, Traditional safety OR, NEAR OR:** These are three rows of input fields for Odds Ratio (OR) calculations, each with 'Lower 95% CI' and 'Upper 95% CI' sub-headers.
- Probable Better >>>:** Two large empty boxes on the right side of the interface, one for each set of OR calculations.

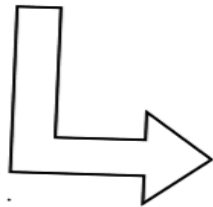
BALANCE BENEFICIO-RIESGO

- ✓ Gravedad de las RAMs
- ✓ Incidencia de las RAMs



**Tienen que
ver con el
fármaco**

- ✓ Grado de esencialidad del fármaco y pronóstico de la patología a tratar

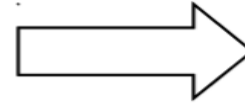


**Tienen que ver con el contexto del
tratamiento**



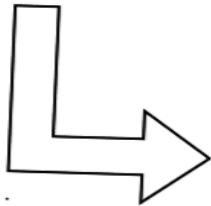
BALANCE BENEFICIO-RIESGO

- ✓ Gravedad de las RAMs
- ✓ Incidencia de las RAMs



Tienen que ver con el fármaco

- ✓ Grado de esencialidad del fármaco y pronóstico de la patología a tratar



Tienen que ver con el contexto del tratamiento

BALANCE BENEFICIO-RIESGO

1. GRAVEDAD DE LA RAM: La gravedad de las reacciones adversas se hará de acuerdo con la clasificación del National Institute of Health (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).

Grades

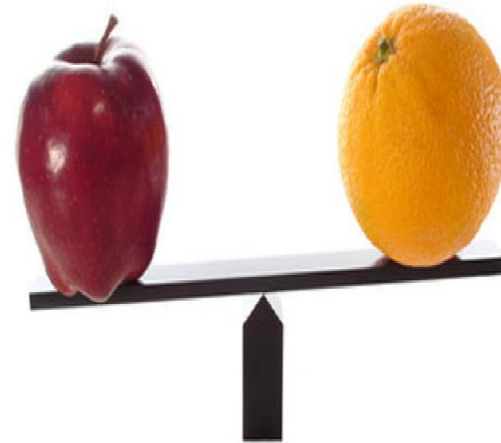
Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE v3.0 displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1	Mild AE
Grade 2	Moderate AE
Grade 3	Severe AE
Grade 4	Life-threatening or disabling AE
Grade 5	Death related to AE

BALANCE BENEFICIO-RIESGO

3. PRONÓSTICO DE LA SITUACIÓN CLÍNICA

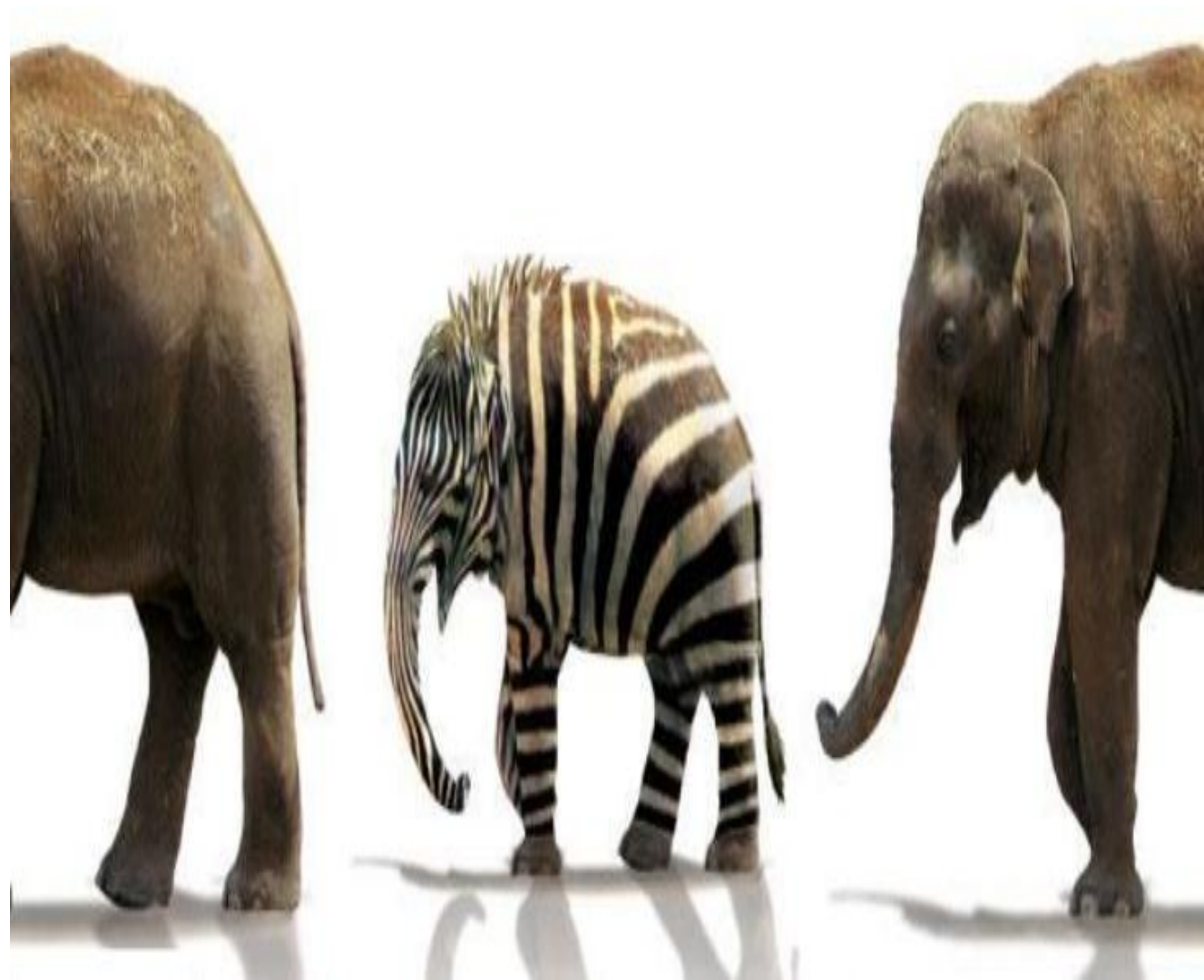
- Enfermedad con pronóstico infausto
- Enfermedad grave crónica
- Enfermedad grave aguda
- Enfermedad moderadamente grave
- Enfermedad leve o banal
- IMPORTANCIA DE LA CALIDAD DE VIDA.



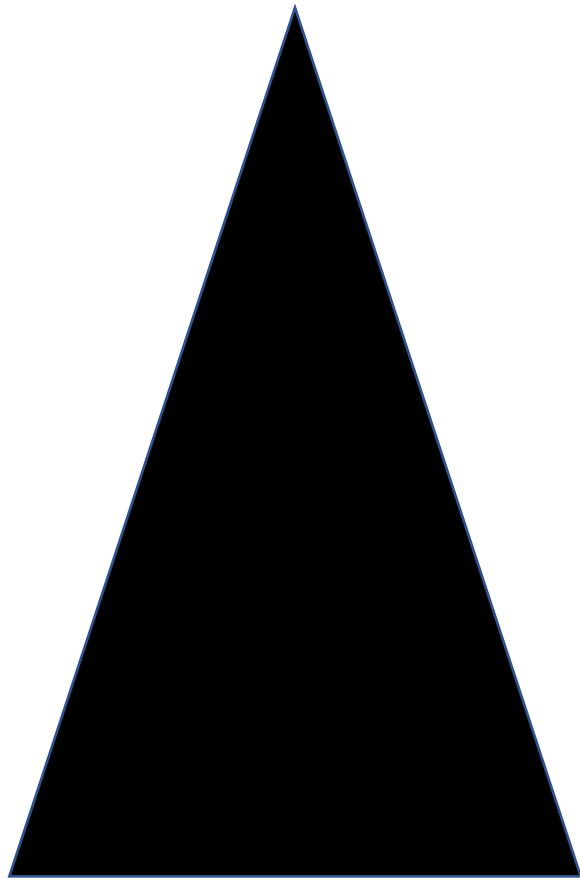
SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Aunque las escalas de calidad de vida se pueden utilizar para registrar el bienestar general, no se deben considerar sustitutas de una evaluación detallada de la seguridad y la tolerabilidad

Aunque el perfil de seguridad pueda estar relacionado con la QoL , no se puede extrapolar los resultados a mejora de la QoL , que dispone de escalas específicas de medida.



MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIENTO ADICIONAL



Una vez comercializados en la UE, TODOS los medicamentos se someten a un seguimiento riguroso.

Cuando un medicamento está marcado con el triángulo negro significará que está sujeto a un **seguimiento aún más intensivo** que los demás medicamentos.

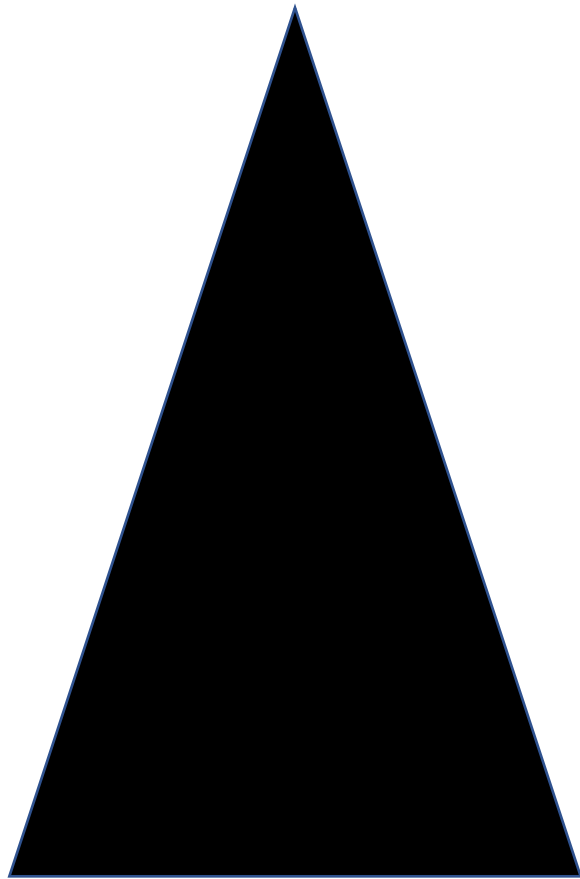
Generalmente ello se debe a:

Menos información sobre estos medicamentos que sobre otros.

La información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada.

NO significa que el medicamento sea menos seguro

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL



Siempre:

Nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011;

Medicamentos biológicos, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma (sangre), autorizados posteriormente al 1 de enero de 2011.

Autorización de comercialización condicional (la compañía que lo comercializa debe aportar más datos).

Aprobación en circunstancias excepcionales (cuando hay razones específicas por las que la compañía que lo comercializa no puede facilitar datos exhaustivos).

Deber de realizar estudios adicionales con el fin de, por ejemplo, aportar más datos sobre el uso a largo plazo del medicamento o bien obtener más información sobre un efecto adverso observado durante los ensayos clínicos.

UTILIDAD

Tabla 14.1.a: Contextos y ejemplos que justifican el examen detallado de los efectos adversos

Cuando el margen entre beneficios y efectos adversos es estrecho

El tratamiento es de un beneficio modesto o incierto, con una posibilidad importante de efectos adversos

- Aspirina para la prevención de los eventos cardiovasculares en un paciente saludable; aumento de la hemorragia.
- Antibióticos para la otitis media aguda en niños; riesgo de erupción cutánea y diarrea.
- Cardioversión urgente con corriente directa en pacientes con una fibrilación atrial nueva que están en estado cardiovascular estable; riesgo de accidente cerebrovascular debido a la cardioversión.

El tratamiento es potencialmente muy beneficioso, pero existen dudas importantes sobre su seguridad.

- Aspirina para pacientes con un accidente cerebrovascular, pero que tienen antecedentes de hemorragia gastrointestinal.
- Endoarteriectomía carotídea en pacientes de edad avanzada con cardiopatía isquémica que presentan un accidente cerebrovascular.

El tratamiento es potencialmente beneficioso a largo plazo o para la comunidad, pero no beneficia directamente de forma inmediata al individuo.

- Mejoría en la administración de una vacuna para promover la inmunidad de grupo, mientras se intenta mitigar los miedos sobre los rápidos efectos adversos neurológicos graves.

Cuando varios tratamiento eficaces difieren en sus perfiles de seguridad

Los tratamientos tienen una eficacia equivalente pero tienen perfiles de seguridad diferentes.

- Fármacos antiepilépticos para mujeres en edad reproductiva con epilepsia.
- Un dispositivo nuevo para inyectar la insulina se considera que provoca menos dolor que el dispositivo existente.

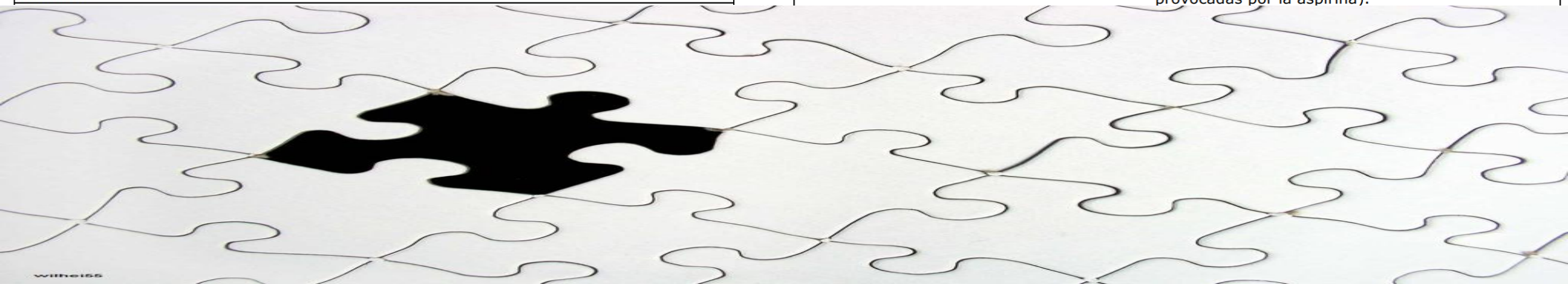
El equilibrio entre los beneficios y los efectos adversos difiere significativamente, p.ej. la intervención más eficaz puede tener efectos adversos graves, mientras que la intervención menos efectiva es potencialmente segura.

- Fármaco que modifica la enfermedad en la artritis reumatoide erosiva, p.ej. uso de hidroxycloroquina (relativamente segura) o metotrexato (potencialmente más efectivo, pero menos seguro).
- Poliquimioterapia versus quimioterapia con un agente único secuencial para el cáncer de mama metastático.

Cuando los efectos adversos impiden que un paciente continúe con un tratamiento eficaz

El tratamiento tiene un beneficio considerable pero los efectos adversos impiden el cumplimiento del paciente y se necesita evidencia para guiar el tratamiento adicional.

- Una intervención efectiva tiene efectos adversos bien reconocidos que pueden provocar dificultades para que el paciente continúe el tratamiento. Se necesita evidencia sobre si reducir la intensidad de la intervención (p.ej. disminución de la dosis o la duración) ayudaría a evitar los efectos adversos o si existe una estrategia de tratamiento que pueda prevenir los efectos adversos (p.ej. inhibidor de la bomba de protones para las úlceras pépticas provocadas por la aspirina).



Prevención de errores de medicación en el proceso de selección

1130-6343/2003/27/4/264
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP Madrid
Vol. 27, N.º 4, pp. 264-270, 2003
SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación

M. J. OTERO LÓPEZ, R. MARTÍN MUÑOZ, B. SANTOS RAMOS¹, F. PUIGVENTÓS LATORRE²,
O. DELGADO SÁNCHEZ²

*Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España)
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. ¹Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
²Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca*

Prevención de errores de medicación en el proceso de selección

Check-list: Aspectos a considerar para detectar los posibles riesgos en la utilización de un nuevo medicamento en el hospital

Características del medicamento

Circuito de utilización

Prevención de errores de medicación en el proceso de selección

ANÁLISIS DEL CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO	MODOS DE FALLO	PROBABILIDAD Y GRAVEDAD DEL POSIBLE ERROR*	MEDIDAS A TOMAR PARA PREVENIR LOS POSIBLES FALLOS
1. ¿Quién prescribirá el medicamento? ☐ Podrán prescribir el medicamento todos los médicos ☐ Solo podrán prescribir el medicamento determinados especialistas			
2. ¿Cómo se prescribirá el medicamento? ☐ Prescripción manual ☐ Prescripción manual y transcripción electrónica en el Servicio de Farmacia ☐ Prescripción médica electrónica ☐ Órdenes preimpresas: protocolos de uso, uso restringido, etc.			
3. ¿A qué pacientes se prescribirá el medicamento? ☐ A todos los pacientes que cumplan los criterios de indicación ☐ Solo a subgrupos de pacientes que, además de cumplir los criterios de indicación aprobada, reúnan una serie de requisitos adicionales exigidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica: medicamento restringido, protocolo de uso, etc.			
4. ¿Está el medicamento incluido en el Programa de Intercambio Terapéutico? ☐ No está incluido ☐ Si está incluido y requiere cambio de dosis o de frecuencia de administración ☐ Si está incluido, pero con excepciones al intercambio			
5. ¿Cómo se dispensará? ☐ Siempre validará la prescripción un farmacéutico antes de la dispensación ☐ En algunas ocasiones se podrá dispensar el medicamento sin que un farmacéutico valide la prescripción: medicamento disponible en el botiquín de planta, en armarios automatizados de dispensación, etc. ☐ No se validará la prescripción por un farmacéutico			

so de selección de medicamentos en



Muchas Gracias

sandra.flores.sspa@juntadeandalucia.es

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipo de reacciones adversas

Tipo A (efectos del fármaco)	Tipo B (reacción del paciente)
A) Mecanismo Efectos farmacológicos exagerados. Efectos tóxicos directos. Mutagénesis, carcinogénesis.	Reacciones inmunológicas. Intolerancia metabólica.
B) Características Frecuente (>1%). Dosis-dependiente. Relacionada con el tiempo. Reproducible.	Rara (<1%). Inesperada. Causalidad dudosa. Mecanismo dudoso. No dosis dependiente. No reproducible. Puede ser grave. Relacionadas con el tiempo. Frecuencia basal baja.
C) Métodos de estudio Ensayos clínicos. Notificaciones espontáneas. Estudios en animales. Estudios hospitalarios. Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción. Estudios de cohorte.	Notificaciones espontáneas. Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción. Estudios caso-control. Grandes bases de datos.

Modificada de Meyboom et al. (1,6).

