



1. BRIVUDINA Y 5-FLUORUOPIRIMIDINAS: INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL.

2. ENCUESTA DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

3. PRAC: MONITORIZACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EUROPA.

1. BRIVUDINA Y 5-FLUORUOPIRIMIDINAS: INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL.

La brivudina (Nervinex®) es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus herpes simple tipo 1 y varicela zóster, inhibiendo la ADN polimerasa viral y también, de forma irreversible, la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD). La enzima DPD regula tanto el metabolismo de los nucleósidos naturales como de medicamentos tipo pirimidina, como son las 5-fluoropirimidinas y el 5-fluorouracilo (5-FU); ambos metabolizados por la DPD en un metabolito menos tóxico, el dihidro-5-fluorouracilo. Por lo tanto, la co-administración de brivudina con estos fármacos incrementa los niveles plasmáticos de 5-FU; dándose una sobre-exposición y un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo, con graves riesgos para el paciente.

En el 2012 la AEMPS emitió una [Nota Informativa](#) recordando que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia anti-neoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas, debido a que a pesar de que esta interacción es conocida y aparece en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos, una revisión de la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como de la base de datos europea (Eudravigilance) y de la bibliografía científica, encontró un total de 29 notificaciones correspondientes a pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados en ese momento con algún medicamento de la familia de las fluoropirimidinas. La mayoría de esos pacientes (23/29) fallecieron.

Desde que se emitió la primera nota de la AEMPS se han seguido notificando casos mortales al Sistema Español de Farmacovigilancia debidos a esta interacción, por lo que la AEMPS ha vuelto a emitir una [Nota Informativa](#) con las siguientes indicaciones:

- No administrar brivudina a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo.

- Antes de prescribir brivudina el médico se debe asegurar que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

- Respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos.

- Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.

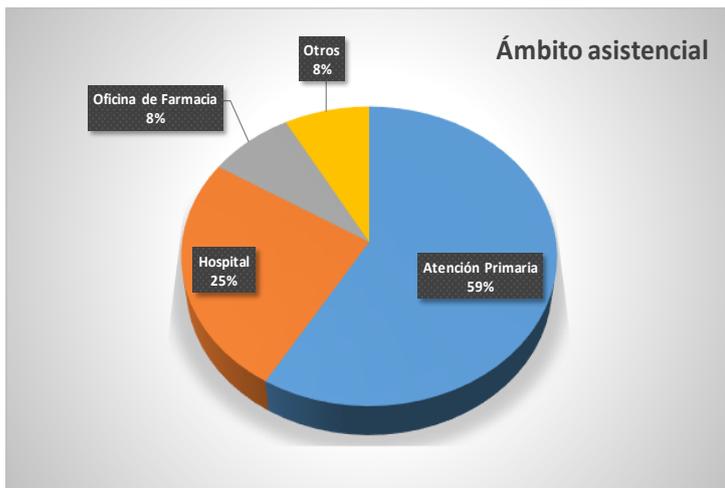
- En caso de administración accidental deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.

AVISO: Con el fin de implementar mejoras en la base de datos FEDRA, quedará interrumpido temporalmente el funcionamiento del portal para la notificación electrónica de sospechas de RAM, www.notificaRAM.es, del 31 de octubre al 15 de noviembre 2017. Durante este tiempo pueden notificar utilizando la Tarjeta Amarilla en papel, o a través del teléfono .

2. ENCUESTA DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA REGIÓN DE MURCIA.

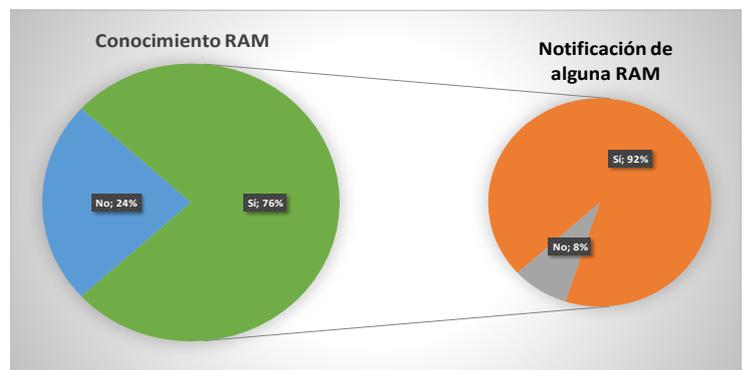
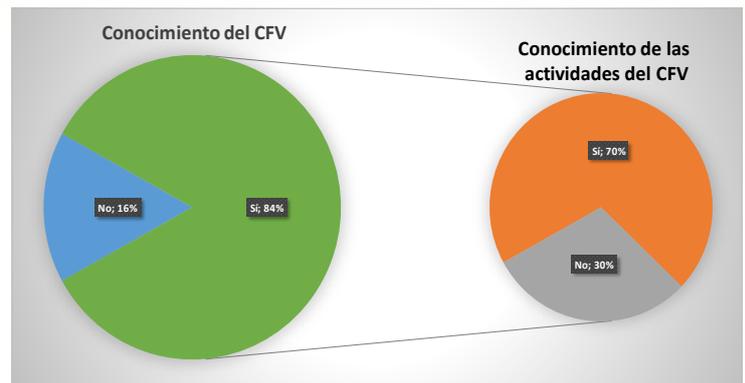
Durante el primer semestre de este año se ha llevado a cabo el diseño y realización de una encuesta on-line a profesionales sanitarios que nos ha permitido analizar el grado de conocimiento e interés respecto a las actividades realizadas desde el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. Esta encuesta ha sido planteada como medio que ayude a potenciar el conocimiento de las actividades llevadas a cabo desde el Centro entre los profesionales sanitarios, y poner a disposición de los mismos todas las herramientas posibles disponibles, de manera que entre todos podamos mejorar el trabajo que desde el Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano, se está realizando.

En una primera fase, la estrategia planteada se ha basado en el envío de dicha encuesta a las direcciones de correo electrónicos recogidas en la base de datos del Centro de Farmacovigilancia; en total se han enviado a un total de 462 personas y se han recibido 224 encuestas completadas (48,5%). Atendiendo a la profesión sanitaria mayoritariamente han respondido a la mismas médicos (70,5%), seguidos de farmacéuticos (24,1%) y enfermeros (1,8%). El ámbito asistencial en la mayoría de los casos fue atención primaria (58,5%).



El 83,9% de los encuestados afirmaron conocer el Centro de Farmacovigilancia, los profesionales que sí conocían el Centro fueron a su vez preguntados por el conocimiento de las actividades que desde el mismo se llevan a cabo, contestando el 70,2% que conocían las distintas actividades que se realizan desde el Centro.

El 90.2% de los encuestados manifestó conocer el Programa de Notificación de Sospechas de RAM, y el 76% indicó haber identificado alguna RAM en su práctica clínica habitual, de estos el 92% afirman que había notificado en alguna ocasión una reacción adversa; siendo las vías de notificación más utilizadas el formulario de notificación disponible en OMI-AP y el formulario electrónico (www.notificaRAM.es).



Respecto al Boletín de Farmacovigilancia, el 81.3% afirmó conocerlo, estando suscrito al mismo el 58.8% de los encuestados, el 98.7% de éstos consideró el Boletín de su interés. La encuesta también se diseñó para conocer si los profesionales encuestados habían recibido en alguna ocasión algún tipo de sesión formativa sobre Farmacovigilancia (Sí: 72.3%), y preguntar por las materias en las que tendrían especial interés en recibir formación, destacando la Farmacovigilancia y la investigación farmacoepidemiológica entre las respuestas. En el apartado de sugerencias y comentarios destacan el interés en recibir formación básica, y práctica, en farmacovigilancia, de manera no presencial o bien en el propio centro de trabajo.

3. PRAC: MONITORIZACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN EUROPA.

El beneficio/riesgo de los medicamentos está siempre en continua evaluación. Por ello, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) creó en el 2012, el **Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC)**, encargado de evaluar y supervisar la seguridad de los medicamentos de uso humano, con el fin de reforzar el control de la seguridad de los medicamentos en toda Europa. Ante una alerta de seguridad con un medicamento en cualquier estado miembro, el papel del PRAC es garantizar que la acción reguladora adoptada sea la misma en toda la UE y además, que los ciudadanos y los profesionales sanitarios reciban las mismas orientaciones de actuación. Por ello, antes de que la UE adopte una medida reguladora sobre un medicamento el PRAC debe pronunciarse al respecto.

El PRAC es responsable de evaluar todos los aspectos de la gestión del riesgo de los medicamentos lo que incluye: detección, evaluación, minimización y comunicación del riesgo de reacciones adversas, etc (Ver Tabla inferior).

El PRAC ofrece recomendaciones sobre cuestiones relacionadas con farmacovigilancia y sistemas de gestión de riesgos, monitorizando la efectividad de los mismos, bien al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para medicamentos autorizados a nivel central y en los procedimientos de arbitraje; bien al Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados (CMDh) en el caso del uso de un medicamento autorizado por los estados miembros por reconocimiento mutuo o por descentralizado; o bien a la secretaría de la EMA, el Consejo de Admi-

nistración y la Comisión Europea (órgano ejecutor), según corresponda.

A nivel europeo se dispone de distintas herramientas para monitorizar la seguridad de los medicamentos, estas van desde el Plan de Gestión de Riesgos a los Informes Periódicos de Seguridad, Eudravigilance, los procedimientos de gestión de señales, los arbitrajes.

Plan de Gestión de Riesgos (Risk Management Plan, RMP), es un documento exigido por la EMA, con objetivo de:

- Identificar los riesgos relevantes de un medicamento: los cuales pueden ser riesgos conocidos, potenciales o desconocidos.
- Abordar las actividades de farmacovigilancia para el manejo de las incertidumbres sobre los riesgos.
- Establecer medidas para minimizar riesgos conocidos mediante la inclusión de la información en la ficha técnica, la cual se diseña antes de la autorización y se actualiza periódicamente.
- Evaluar las medidas adoptadas.

Los *RMP* son obligatorios para todos los nuevos medicamentos autorizados a partir de julio de 2012 y se pueden requerir para cualquier medicamento en cualquier momento.

Informe Periódico de Seguridad (IPS/PSUR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) elabora, conforme a las directrices establecidas al respecto en la UE, los *IPS*, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad del medicamento que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica del balance beneficio-riesgo del medicamento.

Los *IPS* se presentan de manera semestral a partir de la autorización hasta los dos primeros años tras la primera comercialización en cualquier país de la UE, después durante los dos años siguientes se presenta de manera anual y, a partir de este momento a intervalos de tres años.

El *IPS* recoge datos de utilización y resume datos relevantes sobre balance beneficio riesgo, incluyendo re-

Actividades en las que está implicado el PRAC

Plan Gestión de Riesgos: diseño y monitorización.

Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PSUR): listas armonizadas, evaluación y recomendaciones.

Eudravigilance. Repositorio PSUR

Determinar los **medicamentos sujetos a seguimiento adicional**.

Detección de señales: análisis, priorización, recomendaciones.

Procedimientos urgentes de seguridad: evaluación, recomendaciones.

Estudios Postautorización.

Comunicaciones públicas.

sultados de los estudios. Si tras la evaluación de los datos del *IPS* la relación beneficio riesgo sigue siendo positiva pero requiere cambios en el uso del medicamento, en la Ficha Técnica o en el *RMP*, el *PRAC* emitirá unas recomendaciones que serán refrendadas por el *CHMP* o el *CMDh*.

Actuaciones del sistema de Farmacovigilancia de la UE.

Recopilar datos (informes de casos, estudios epidemiológicos, ensayos clínicos).

Analizar los datos e identificar las **señales**.

Evaluar planes de gestión de riesgos, informes de casos, de estudios, *IPS* y revisiones de la relación riesgo/beneficio presentados por los TAC.

Inspeccionar a los TAC.

Evaluar los riesgos en términos de probabilidad, gravedad y factores de riesgo.

Gestionar los riesgos (investigaciones adicionales, acciones para restringir el uso del medicamento...)

El Orden dial día de las reuniones mensuales del *PRAC* y los acuerdos adoptados son publicados en la web, así como la información relativa a los *PSUR* ([página web de la EMA EURD-list](#)) y el listado actualizado de medicamento de especial seguimiento.

Señales. Una *señal* se define como la información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se considera suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación. Se considera *señal* aquella información no incluida en ficha técnica o aquella en la que estándolo se introduce un aspecto relevante.

El *PRAC* está implicado en la priorización y evaluación de las señales, así como en la emisión de recomendaciones: cierre de la señal, cuando no es necesaria ninguna evaluación posterior; requerimiento de información adicional, monitorización de información emergente, análisis adicional de Eudravigilance u otras fuentes, seguimiento en *IPS*; o bien emisión de recomendaciones las cuales deben ser refrendadas por el *CHMP* o *CMDh* para llevar a cabo una acción reguladora como puede ser actualización de la información del producto y/o modificación del Plan de Gestión de Riesgos, un arbitraje o una restricción urgente de seguridad.

La lista de señales discutidas en el *PRAC* desde septiembre de 2012 se encuentran disponibles en la [página web de la EMA](#).

Arbitraje por razones de farmacovigilancia, procedimiento que permite adoptar una decisión de farmacovigilancia armonizada entre los Estados en el caso de los medicamentos que están autorizados en más de un estado miembro. El *PRAC* elabora dicha recomendación. En el caso de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado el informe pasa al *CHMP* y la decisión final es de la Comisión Europea. Para los descentralizados el informe del *PRAC* pasa al *CMDh* quién debe atender la recomendación del *PRAC*, debiendo ser validado para todas las agencias nacionales. En caso de discrepancias entre el *PRAC* y el *CHMP* o el *CMDh* la Comisión Europea tomará la decisión final.

EUDRAVIGILANCE: Base de datos única y común de la UE que recoge todas la sospechas de RAM notificadas por profesionales sanitarios y ciudadanos. Los datos son continuamente monitorizados para identificar nueva información de seguridad. Se puede acceder a ella a través de <http://adrreports.eu/>

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE RAM: www.notificaRAM.es

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES: cfvmucia@carm.es

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas. DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647