

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

METOTREXATO ORAL: ERRORES DE MEDICACIÓN OCASIONAN GRAVES REACCIONES ADVERSAS, AL DAR LA DOSIS SEMANAL DE FORMA DIARIA

La agencia irlandesa (Health Products Regulatory Authority, HPRA) ha recordado las recomendaciones a seguir en los tratamientos de metotrexato por vía oral. En las indicaciones terapéuticas en reumatología y dermatología, la dosis debe tomarse una sola vez a la semana. Los pacientes y sus cuidadores debe ser informados del riesgo de sobredosis si por error se toman la dosis cada día.

La Autoridad Reguladora de Productos Sanitarios de Irlanda, la *Health Products Regulatory Authority (HPRA)* ha informado¹ del riesgo potencial grave de error de medicación en la pauta posológica de tratamiento con metotrexato por vía oral: casos de sobredosis debidos a administrar cada día la dosis que debe ser semanal de **metotrexato (Metotrexato Wyeth®)** en indicaciones de dermatología y reumatología.

La (HPRA) ha recordado a los profesionales sanitarios de la necesidad de prestar mucha atención al prescribir, dispensar y /o asesorar a los pacientes en relación con **metotrexato**.

Metotrexato oral (en España, **Metotrexato Wyeth®**, 2,5mg comprimidos) está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa, psoriasis adultos y en un número de indicaciones oncológicas, con diferentes regímenes de dosificación para las respectivas indicaciones (ver ficha técnica en AEMPS-CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>).

Para las indicaciones en reumatología y dermatología, el metotrexato debe ser administrado sólo una dosis una vez por semana. Los pacientes y /o cuidadores deben ser informados de los riesgos asociados con una sobredosis y simultáneamente de la importancia de la adhesión a la dosificación semanal. Para estas indicaciones, también se ha sugerido que el día de la toma debe especificarse en la prescripción y en la nota de dispensación.

Se han reportado en Irlanda y en otras partes errores de medicación involuntarios debido a la ingesta diaria de la dosis semanal, y que han provocado sobredosis. Estas notificaciones han incluido casos de reacciones adversas (RAM) graves, algunas con desenlace mortal, sobre todo debido a la toxicidad hematológica del metotrexato, pero también como resultado de la toxicidad pulmonar. Se han producido notificaciones de errores de medicación en una diversidad de áreas, incluyendo errores durante la prescripción y la administración (principalmente en pacientes hospitalizados), así como errores en la autoadministración (por los pacientes en el hogar, ya sea sin darse cuenta, o por la mala interpretación del esquema de dosificación del medicamento).

La HPRA les recuerda a los profesionales de la salud sobre la necesidad de vigilancia en la prescripción, dispensación, administración y asesoramiento a los pacientes y/o cuidadores en relación con **metotrexato oral**, en particular al

inicio del tratamiento, o durante un cambio en la dosis, o en circunstancias donde la terapia se vuelve a reiniciar.

La HPRA previamente² en 2012 ya resaltó el riesgo de sobredosis por error de medicación asociados con metotrexato así como las recomendaciones para evitar este riesgo a raíz de una revisión de la UE de este asunto, que finalizó en 2012. La información del producto (ficha técnica y el prospecto para el paciente) se ha actualizado en ese momento para destacar la necesidad de que la adhesión a la vez dosificación semanal y fortalecer existente advertencias sobre el riesgo de sobredosis.

La Sociedad Farmacéutica de Irlanda (PSI) también actualiza y re-editado su guía³ para ayudar a la dispensación segura de metotrexato alrededor de ese tiempo.

■ RECOMENDACIONES

- Se han notificado casos de sobredosis, a veces mortales, debido a tomar diariamente por error la dosis semanal de metotrexato.
- El metotrexato, en indicaciones de dermatología y de reumatología, debe administrarse como **una dosis única semanal de una vez**.
- Los profesionales sanitarios deberían garantizar que el paciente y/o su cuidador comprende el tratamiento prescrito, incluyendo la dosis y la frecuencia, con cualquier cambio de tratamiento que se remarque. Se debe extremar el cuidado en el momento de dar y repetir instrucciones claras sobre la dosificación.
- Los pacientes y/o cuidadores deben ser animados a que lean el prospecto (PIP) inserto en su medicamento con metotrexato y a consultar todas sus dudas con un profesional de la salud adecuado.
- Los pacientes y / o cuidadores deben ser informados de los riesgos potenciales de las RAM graves en el caso de sobredosis y de los signos y síntomas de toxicidad.
- Cualquier sospecha de RAM relacionadas con un error de medicación con metotrexato debe ser notificada a la autoridad reguladora en la forma habitual.

En España se han publicado notas informando de este mismo problema, ya que también se han dado casos similares. Revisar las notas informativas de la AEMPS de 2011⁴ y de 2004⁵.

Referencias

1. Health Products Regulatory Authority (HPRA). Reminder. Oral methotrexate and risk of unintentional overdose due to medication errors. *HPRA Drug Safety Newsletter*, 2015 December; 71st edition. Disponible en la web: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-71.pdf?sfvrsn=8> (consultado 9 diciembre 2015).
2. Irish Medicines Board. Oral Methotrexate – Risk of unintentional overdose due to medication errors. *Drug Safety Newsletter* 2012; 47: 2. Disponible en la web: <http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/drug-safety-newsletter-issue-no-47-april-2012.pdf> (consultado 9 diciembre 2015).
3. Pharmaceutical Society of Ireland. Guidance for Pharmacists on Safe Supply of Oral Methotrexate. Version 2, January 2015. Disponible en la web: http://thepsi.ie/Libraries/Folder_

Pharmacy_Practice_Guidance/PPGF_03_3_Safe_supply_of_Methotrexate.sflb.ashx (consultado 9 diciembre 2015).

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Nota informativa MUH (FV), nº 11/2011, 13 julio 2011. Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_11-2011.htm (consultado 9 diciembre 2015).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa MUH (FV), nº 04/2004, 27 julio 2004. Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-07_metotrexato.htm (consultado 9 diciembre 2015).

DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO PARA PREVENIR EL RIESGO DE LEUCEOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

La aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se ha identificado como un riesgo potencial del tratamiento con dimetilfumarato (Tecfidera®). Después de la revisión de los datos disponibles, la linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP. Se recomienda a los profesionales sanitarios informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, así como de los síntomas sugestivos de la misma, realizar seguimiento estrecho a través de hemogramas completos y RNM cerebrales, considerar la posible interrupción del tratamiento en caso de que se desarrolle linfopenia grave y prolongada, y suspender inmediatamente el tratamiento ante la sospecha de LMP.

La AEMPS ha informado¹ del riesgo potencial grave de aparición de cuadros de *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP; en inglés PML) durante los tratamientos con **dimetilfumarato (Tecfidera®)**. Dimetilfumarato es un éster del ácido fumárico, que se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Desde que se iniciara su comercialización en el año 2013, hasta estos momentos se han identificado a nivel mundial tres casos de LMP asociados al tratamiento con **Tecfidera®**. Ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento previo con medicamentos asociados con un riesgo de LMP y todos ellos tuvieron anticuerpos anti-virus JC positivos en el momento del diagnóstico de LMP. La aparición de linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con **dimetilfumarato** ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), el cual suele estar presente en la población general, pero que sólo

origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara, pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

■ RECOMENDACIONES

Con el objeto de intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de **dimetilfumarato (Tecfidera®)** y de detectar precozmente su aparición, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

1. **Antes de iniciar el tratamiento:**
 - Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, así como de los síntomas sugestivos de la misma.
 - Realizar un hemograma completo y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral a modo de referencia (realizada durante los tres meses previos).
2. **Una vez iniciado el tratamiento:**
 - Realizar hemogramas completos cada tres meses.
 - Considerar la posible interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de que se considere pertinente continuar administrando el medicamento, se deberá informar al paciente acerca del incremento de riesgo de desarrollar LMP y valorar conjuntamente si dicho riesgo potencial supera los beneficios. Si conjuntamente se decide continuar el tratamiento, se recomienda realizar RNM con mayor frecuencia, con el objeto de llevar a cabo una vigilancia más estrecha del paciente.
 - En cualquier caso, siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con **dimetilfumarato** hasta descartar el diagnóstico.

Estas recomendaciones serán incluidas próximamente en la ficha técnica de **Tecfidera®**, que podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) de la web de la AEMPS.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dimetilfumarato (Tecfidera): nuevas recomendaciones de uso para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Nota informativa MUH (FV), nº 11/2015, 26 de noviembre de 2015. Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_11-Dimetilfumarato.htm (consultado 9 diciembre 2015).

ANAKINRA (KINERET®): RIESGO DE TROMBOCITOPENIA

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha concluido la revisión de los datos disponibles de casos de trombocitopenias asociados al uso de anakinra (Kineret®). Esta información se incluirá en la ficha técnica del medicamento Kineret®.

Recientemente la AEMPS ha publicado¹ los resultados de la evaluación de los datos disponibles asociados al riesgo de trombocitopenias durante el tratamiento con anakinra (Kineret®).

Anakinra (Kineret®) es un medicamento indicado:

- En **adultos** para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato en monoterapia.
- En **adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad**, con un peso corporal de 10 kg o superior, para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC) a saber:
- Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal /síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico.
- Síndrome de Muckle-Wells.
- Síndrome autoinflamatorio familiar por frío.

Inicialmente se identificó la posible asociación de **anakinra** con trombocitopenia mediante los casos recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (RAM). En base a los casos notificados, la plausibilidad biológica por el mecanismo de acción de **anakinra** y el hecho de que otros medicamentos con el mismo mecanismo de acción se asocian con el riesgo potencial de trombocitopenia, se llevó a cabo una revisión detallada de los datos procedentes de ensayos clínicos para ambas indicaciones, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de literatura científica. La conclusión de la revisión de todos los datos disponibles ha sido que

anakinra (Kineret®) se puede asociar con la aparición de trombocitopenia.

Se notificaron casos de trombocitopenia en los ensayos clínicos realizados para AR y SPAC en un 1,9% de los pacientes tratados con **anakinra (Kineret®)** frente al 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se trataban de casos de trombocitopenia leve (recuentos plaquetarios $>75 \times 10^9/l$). Durante la experiencia posautorización del medicamento también han sido notificados casos (ocasionalmente de trombocitopenia severa con recuentos plaquetarios $<75 \times 10^9/l$).

El posible mecanismo causal de la trombocitopenia asociada a la administración de **anakinra (Kineret®)** parece estar asociado con la inhibición de la interleucina-1 β , de la que es conocido su efecto positivo sobre la producción de plaquetas.

Tanto la ficha técnica como el prospecto de **anakinra (Kineret®)** se van a actualizar para incluir esta información de seguridad.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Otra información de seguridad. Anakinra (Kineret): Riesgo de trombocitopenia. Boletín mensual de la AEMPS del mes de octubre de 2015, 20 noviembre 2015, página 8. Disponible en la web: www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2015.pdf (consultado 9 diciembre 2015).

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.