

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## CAMBIOS EN METOTREXATO WYETH® 2,5 MG COMPRIMIDOS: INTENTANDO EVITAR GRAVES ERRORES DE MEDICACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los cambios llevados a cabo con el medicamento Metotrexato Wyeth® en comprimidos de 2,5 mg que se han debido a los casos graves de sobredosis por confusión de la pauta de dosificación (toma de la dosis diariamente en lugar de semanalmente) y con el objetivo de minimizar dicho riesgo. Los cambios implican que a partir del 1 de abril ha cambiado el envase de este medicamento, siendo ahora de 24 comprimidos en blíster, en lugar del frasco de vidrio con 50 comprimidos; se recomienda a los profesionales sanitarios que informen detenidamente al paciente sobre el riesgo de sobredosis por confusión de la pauta semanal y confirmar que han comprendido la pauta y la dosis que debe tomar; se recomienda a los pacientes y/o sus cuidadores que lean detenidamente el prospecto, en el que se han incluido imágenes para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescriba el médico. Las farmacias y los almacenes de distribución deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer) para el cambio de los envases anteriores que tengan disponibles.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los cambios llevados a cabo en España con el medicamento Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para intentar reducir o minimizar al máximo los reiterados errores de dosificación, tomando la dosis diariamente en lugar de semanalmente.

Metotrexato comprimidos está indicado en el tratamiento de diferentes patologías en reumatología, dermatología y oncología. Tanto la dosis como la pauta posológica varía según la indicación, pudiendo ser la dosis de administración diaria o semanal (administración una vez por semana) (ver ficha técnica de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos).

Tal como ya informó previamente la AEMPS en las notas informativas MUH (FV) 11/2011<sup>2</sup> y 04/2004<sup>3</sup>, se han recibido a través del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana, del ISMP-España y de los sistemas de seguridad de paciente de la Comunidad de Madrid, diversas notificaciones de casos graves, incluso mortales, de sobredosis por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral que debe tomar el paciente. Los casos notifi-

cados incluyen, errores en la prescripción y en la administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Incluso en algunos casos se motivaron por la confusión de prescripciones con metronidazol 500mg en las que se administró erróneamente metotrexato pautado cada 8 horas.

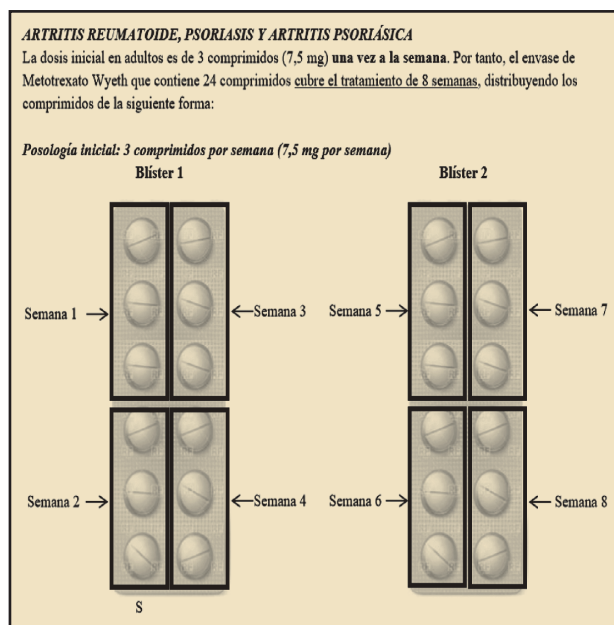
Teniendo en cuenta que a pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS, se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación, se ha intentado facilitar la correcta administración del medicamento, y para ello se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos y se ha mejorado la información de su ficha técnica y prospecto incluyendo los siguientes cambios:

- **Cambio de formato de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos:** a partir del 1 de abril de 2016 solo se comercializa en España el nuevo formato de 24 comprimidos (dos blísteres de 12 comprimidos por envase, **Código Nacional 707424**), que sustituye al frasco de 50 comprimidos (**Código Nacional 654088**).
- **Embalaje exterior del medicamento (caja):** se ha incluido la siguiente advertencia (figura 1), para que el médico indique al paciente el día de su toma semanal, lo anote en el cartón y le permita así recordarlo, para evitar tomas diarias:

**Advertencia: para el tratamiento de la artritis, la psoriasis y el síndrome de Reiter debe tomarse 1 vez a la semana.**  
**Ver prospecto.**  
**Día seleccionado para la toma del medicamento: \_\_\_\_\_**

**Figura 1:** Envase exterior de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg 24 comprimidos: recuadro para recordar la dosis semanal, y anotar el día de la semana, para tomar.

- **Ficha técnica y prospecto:** en la sección correspondiente a posología se han incorporado imágenes para expresar el número de comprimidos correspondientes a las pautas posológicas más frecuentes en una sola toma semanal, bien sea de 7,5 mg (3 comprimidos/semana), 10 mg (4 comprimidos/semana) o 20 mg (8 comprimidos/semana), según se muestra en la figura 2 uno de los 3 ejemplos.



**Figura 2:** Prospecto de Metotrexato Wyeth®, mostrando sección del apartado de posología para las indicaciones de reumatología y dermatología con dosis de 7,5 mg por semana (3 comprimidos tomados un día, cada semana)

También se reitera a los profesionales sanitarios la importancia de informar convenientemente a los pacientes y a éstos de no tomar el medicamento con mayor frecuencia de la indicada por el médico.

## ■ RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

La AEMPS recuerda nuevamente a los profesionales sanitarios:

- Metotrexato por vía oral, en indicaciones de dermatología y de reumatología, debe administrarse en **una dosis única semanal** (administrada en un día o día y medio).
- Se han notificado casos muy graves de toxicidad por confusión de la pauta de administración, por lo que deben extremar las precauciones a la hora de la prescripción, tanto en **hospitales** (en los sistemas electrónicos de ayuda a la prescripción), como en **consultas externas**, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación. Todas las órdenes médicas hospitalarias de metotrexato oral deberían confirmarse en el momento de pasar a dispensación en el servicio de farmacia hospitalaria. Son de máxima utilidad los filtros que se puedan incorporar en los sistemas alertantes y de soporte a la prescripción electrónica, como confirmar la indicación, junto con la dosis por toma y el día de la semana.

- En la **consulta**, es necesario dar instrucciones claras a los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis y pauta prescrita y asegurar la comprensión de las mismas, invitando a la anotación del día de las tomas, en el recuadro previsto para ello en el envase del medicamento.
- Recomendar a los pacientes y/o cuidadores la **lectura detenida del prospecto** e **informar sobre el riesgo de efectos adversos graves** en el caso de sobredosis y sobre los síntomas de su toxicidad (mucositis, estomatitis, fiebre, úlceras bucales, dolor de garganta, náuseas, vómitos, entre otros). En caso de aparición, advertirles que contacten urgentemente con su médico, incluso si constatan un error de tomas diarias, acudir a servicios de urgencia.
- Información importante sobre la **disponibilidad y sustitución del nuevo formato** de 24 comprimidos:
  - Se debe evitar en lo posible la prescripción y dispensación del envase anterior de 50 comprimidos, suministrando el actual de 24 comprimidos que contiene información más clara en el prospecto y facilita la administración semanal.
  - Las farmacias y almacenes mayoristas que cuenten con existencias del formato de 50 comprimidos (Código Nacional 654088), deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer), quién procederá a la sustitución de dichas existencias por el nuevo formato de 24 comprimidos (Código Nacional 707424) a la mayor brevedad posible.
- Según la normativa española y europea, los errores de medicación (en la prescripción, dispensación o administración) que causen daño en el paciente son reacciones adversas (RAM) y deben notificarse como RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Recordar el portal web para notificar al SEFV-H, como [www.notifica-RAM.es](http://www.notifica-RAM.es).

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- Si utiliza **Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos**, no olvide que para artritis, psoriasis o síndrome de Reiter, la dosis se debe tomar una vez a la semana, y no diariamente. Anote en el recuadro previsto en el envase, el día de la semana elegido para tomar el medicamento (ver figura 1).
- Cumpla estrictamente la pauta y la dosis recomendada por su médico.
- A partir del 1 de abril de 2016 se ha cambiado el envase de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, siendo ahora de 24 comprimidos que sustituye al anterior frasco con 50 comprimidos.
- Consulte el prospecto del medicamento, en la sección de dosificación (**3. Cómo tomar Me-**

totrexato Wyeth), donde encontrará imágenes que le puedan facilitar la toma correcta del medicamento (ver **figura 2**). Si tiene dudas, consulte a su médico.

- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte con su médico, incluso si son efectos que no se describen en el prospecto.
- Según la normativa española y europea, los errores de medicación (en la prescripción, dispensación o administración) que causen daño en el paciente son reacciones adversas (RAM) y deben notificarse como RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Recordar el portal web para notificar al SEFV-H para ciudadanos y profesionales sanitarios, como [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación. Nota informativa MUH (FV), nº 7/2016, 6 de abril de 2016. Disponible en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_07-metotrexato-wyeth.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_07-metotrexato-wyeth.htm) (consultado 6 abril 2016).
2. **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](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_11-2011.htm) (consultado 6 abril 2016).
3. **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](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-07-metotrexato.htm) (consultado 6 abril 2016).

## RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) ha informado de las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras la revisión europea sobre el riesgo de neumonía en pacientes de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) tratados con corticoides inhalados. Se confirma el aumento de riesgo, ya conocido, de neumonía en los pacientes EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados. Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse

**conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente. No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.**

La AEMPS ha informado<sup>1</sup> de los resultados de la revisión que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los corticoides inhalados se utilizan ampliamente en el tratamiento de la EPOC, tanto en monoterapia como en combinación con agonistas adrenérgicos-beta-2 de acción prolongada (LABA, *Long Acting Beta Agonists*). Aunque su mecanismo de acción no ha sido totalmente establecido, se considera que el efecto terapéutico es el resultado de la supresión del componente inflamatorio de las vías respiratorias.

El riesgo de neumonía asociado a la administración de estos medicamentos ya era conocido; se identificó por primera vez en el año 2007, después de que los resultados del estudio TORCH<sup>2</sup>, un ensayo clínico de tres años de duración en pacientes con EPOC, mostraran un incremento del riesgo de neumonía en los pacientes tratados con **fluticasona** en comparación con los que fueron tratados con placebo. Sin embargo, la aparición desde entonces de un amplio número de estudios sobre el tema planteó la necesidad de realizar una evaluación global de la información disponible para de ese modo tratar de caracterizar mejor el riesgo de neumonía en esta población.

**Los resultados de la evaluación referida han sido los siguientes:**

- Los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de ensayos clínicos y de meta-análisis de ensayos clínicos confirman que en los **pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía.**
- En relación con **el riesgo de neumonía**, deben tenerse en cuenta otros **factores de riesgo** conocidos como **tabaquismo**, **edad más avanzada**, **menor índice de masa corporal** y **severidad de la EPOC.**
- En cualquier caso, **la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.**

- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- La variabilidad entre los diferentes estudios así como las incertidumbres metodológicas de algunos de ellos, no permiten concluir que exista diferencia en la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son: **beclo-metasona, budesonida, flunisolida, fluticasona propionato y fluticasona furoato**. Las fichas técnicas y los prospectos de todos los medicamentos que los contienen serán actualizados para incluir la información que acaba de exponerse.

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. Nota informativa MUH (FV), nº 6/2016, 18 de marzo de 2016. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/se-guridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_06-corticoides.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/se-guridad/2016/NI-MUH_FV_06-corticoides.htm) (consultado 6 abril 2016).
2. **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*. 2007; 356: 775-89.

## RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AFLIBERCEPT (▼ZALTRAP®)

**La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) ha informado de las recomendaciones para gestionar el riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM) asociado a la administración de aflibercept. Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular en pacientes que estaban en tratamiento con aflibercept (▼Zaltrap®)\*. Antes de iniciar tratamiento con aflibercept (▼Zaltrap®) es conveniente que el paciente se realice un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado. En la medida de lo posible deberán evitarse los procedimientos dentales invasivos en aquellos pacientes tratados con aflibercept (▼Zaltrap®) que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.**

\* Los medicamentos 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 son medicamentos de "seguimiento adicional" en toda la Unión Europea: *se deben notificar todas las reacciones adversas que se sospechen relacionadas con su utilización.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de las recomendaciones para reducir el riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM) durante la administración de **aflibercept (▼Zaltrap®)**.

**Aflibercept (▼Zaltrap®)** está indicado, en combinación con una pauta quimioterápica de irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico, en adultos con cáncer colorrectal metastásico que es resistente a, o ha progresado, después de un régimen con **oxaliplatino**.

El principio activo biotecnológico **aflibercept**, es una proteína de fusión recombinante que actúa bloqueando la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a estos tumores.

Se han recibido notificaciones de sospechas de casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con **aflibercept (▼Zaltrap®)**. La ONM es una patología grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo como el tratamiento previo con bisfosfonatos, la edad avanzada, una higiene bucal deficiente, la realización de procedimientos dentales invasivos, la existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, un diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

En varios de los casos de ONM notificados existían factores de riesgo asociados para el desarrollo de ONM tales como el uso concomitante de bifosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

Tras la evaluación realizada al respecto, y teniendo en cuenta, además de los datos procedentes de estos casos de notificación espontánea, los obtenidos a partir de ensayos clínicos, de la literatura científica y el efecto de clase potencial de los agentes antiangiogénicos que bloquean el VEGF, se ha considerado que la asociación causal entre la administración de **aflibercept** y la aparición de ONM es plausible.

## ■ RECOMENDACIONES

En base a todo lo anterior, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:



- Considerar el riesgo de desarrollo de ONM en pacientes en tratamiento con ▼Zaltrap®, especialmente en aquellos pacientes en los que además se hayan administrado bisfosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.
- Aconsejar al paciente que se realice antes de iniciar tratamiento con ▼Zaltrap® un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.
- Evitar en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en los pacientes tratados con ▼Zaltrap® que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.
- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas e indicar-

les que comuniquen inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).

Estas recomendaciones, serán incorporadas en la ficha técnica y prospecto de ▼Zaltrap® disponibles en el Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA de la AEMPS).

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept (▼Zaltrap®). Nota informativa MUH (FV), nº 4/2016, 16 de marzo de 2016. Disponible en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_04-aflibercept-zaltrap.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_04-aflibercept-zaltrap.htm) (consultado 06 abril 2016)

## 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 trasmisiones 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](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.