

PROYECTO SOBRE MEDICAMENTOS DE “PRECAUCIÓN EXTREMA DE USO”

Madrid, 16 de mayo de 2018

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@aemps.es

1

www.aemps.gob.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30/31
FAX: 91 822 53 36

Fuente: AEMPS. Se autoriza la reproducción total o parcial del contenido de esta información, siempre que se cite expresamente su origen.
La AEMPS pone a su disposición un servicio gratuito de suscripción a sus contenidos en la web: www.aemps.gob.es en la sección “listas de correo”.



CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	3
1.1.	Medicamentos de categoría 1.....	4
1.1.1	Medicamentos que contienen Metotrexato, de administración por vía oral.....	4
1.1.2	Medicamentos que contienen Brivudina	4
1.2.	Medicamentos de categoría 2.....	5
1.2.1	Medicamentos que contienen valproico para administración oral	5
1.2.2	Medicamentos que contienen isotretinoína, acitretina y alitretinoína	5
2.	MENSAJES DE PRECAUCIÓN E INFORMACIÓN DETALLADA DE CADA MEDICAMENTO	6
2.1	Metotrexato de administración oral (Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®) ...	6
2.2	Brivudina (Nervinex®).....	7
2.3	Ácido valproico (Depakine®)	7
2.4	Medicamentos que contienen isotretinoína, acitretina y alitretinoína	8
3.	INFORMACIÓN ADICIONAL	9
3.1	Metotrexato de administración oral (Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®)	9
3.2	Brivudina (Nervinex®).....	9
3.3	Ácido valproico (Depakine®)	9
3.4	Medicamentos que contienen isotretinoína, acitretina y alitretinoína	9
4.	ANEXO: Notas informativas de la AEMPS	9



1. INTRODUCCIÓN

El proyecto de medicamentos con “precaución extrema de uso” es una iniciativa de la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** y el **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** que pretende reforzar la transmisión, desde la farmacia comunitaria, de información sobre aspectos relacionados con la **seguridad de uso de determinados medicamentos**.

La **farmacia comunitaria**, como último punto de contacto del paciente con el sistema sanitario, en la dispensación de estos medicamentos, puede jugar un papel relevante en recordar y reforzar las medidas que el paciente tiene que conocer encaminadas a prevenir ciertos riesgos.

La **AEMPS** identificará y prorizará aquellos **medicamentos susceptibles** de producir **problemas graves de seguridad**, que son **prevenibles** pero **reincidentes** a pesar de las comunicaciones reiteradas por los cauces habituales.

Los **criterios** para determinar los medicamentos con precaución extrema de uso básicamente serán los siguientes:

- Medicamentos que se asocian con la aparición de reacciones adversas muy graves y prevenibles con información adecuada, de la que siguen notificándose casos a pesar de haberse comunicado por los cauces habituales (**categoría 1**).
- Medicamentos que la AEMPS considera prioritarios para transmitir información de seguridad al paciente motivado por la actualización de sus datos de seguridad o bien que disponen de planes de gestión de riesgos en los que se determina una acción específica por parte de los farmacéuticos (**categoría 2**).



Los **medicamentos** considerados ahora son los siguientes:

1.1. Medicamentos de categoría 1

1.1.1 Medicamentos que contienen Metotrexato, de administración por vía oral para indicaciones reumatológicas (actualmente dos comercializados: Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®).

La pauta posológica de metotrexato por vía oral para el tratamiento de enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, psoriasis) es semanal. Se han notificado errores por confusión y toma diaria de la dosis semanal, que han desencadenado reacciones adversas muy graves y en algunos casos el fallecimiento del paciente.

A pesar de haber realizado 3 notas informativas de seguridad de la AEMPS ([2004](#), [2011](#), [2016](#)), de haber modificado el prospecto, la ficha técnica e incluso haber incluido un aviso en el cartón, siguen notificándose casos muy graves, incluyendo algunos mortales, debido a la toma diaria de una dosis que debería tomarse sólo una vez por semana.

Es prácticamente imposible tener formatos con dosis para un mes únicamente, ya que la posología semanal puede ser muy diferente para cada paciente.

En algunos casos nos consta que el médico había informado adecuadamente al paciente, pero en pacientes ancianos y polimedicados es probablemente difícil que se recuerden las instrucciones de uso de cada uno de los medicamentos.

Recordar al paciente que la dosis que le ha indicado el médico la debe de tomar sólo una vez por semana a la hora de la dispensación creemos que ayudaría a evitar el error.

1.1.2 Medicamentos que contienen Brivudina (actualmente uno comercializado: Nervinex®)

Brivudina es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes. Su posología en adultos corresponde a un comprimido una vez al día durante 7 días.

Brivudina interfiere con el metabolismo de medicamentos antineoplásicos como 5-fluoracilo y fármacos relacionados (tegafur, capecitabina, trifludina/tipiracilo), produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del antineoplásico, que puede ser mortal. Por tanto, es necesario asegurar que el paciente no está recibiendo ningún antineoplásico ni lo va a recibir hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento de su herpes con brivudina.



A pesar de haber incluido información en ficha técnica, prospecto, cartonaje, haber elaborado materiales específicos para los médicos y haber emitido 2 notas informativas de seguridad por parte de la AEMPS ([2012](#), [2017](#)), se siguen dando casos graves, algunos con desenlace mortal, por la administración concomitante de brivudina y un medicamento relacionado con el 5-fluoracilo.

Probablemente el hecho de que capecitabina ocasione con frecuencia herpes zoster, el probable desconocimiento por parte del paciente de que capecitabina es un antineoplásico al administrarse por vía oral (la mayoría de los casos han ocurrido con este principio activo), y la prescripción de ambos tratamientos en ámbitos asistenciales diferentes contribuye a esta situación.

A la hora de dispensar brivudina (Nervinex®), el farmacéutico podría colaborar asegurándose que brivudina no se tomará junto con regímenes antineoplásicos lo que evitaría muertes y cuadros graves ocasionados por esta interacción.

1.2. Medicamentos de categoría 2

1.2.1 Medicamentos que contienen valproico para administración oral (actualmente dos comercializados: Depakine® y Depakine Crono® en sus diferentes presentaciones).

Además del riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos expuestos durante el embarazo, riesgo ampliamente conocido que ocurre en un 10% de los recién nacidos, en los últimos años se ha identificado a través de estudios epidemiológicos trastornos en el neurodesarrollo que se estima aparecen en un 30%-40% de los niños expuestos intraútero.

A pesar de varias medidas informativas puestas en marcha hace 4 años para evitar este riesgo, diversos estudios de utilización de medicamentos han puesto de manifiesto que estas medidas no han sido suficientemente eficaces, que las mujeres siguen sin estar convenientemente informadas, y que el uso de métodos anticonceptivos por mujeres tratadas y con capacidad de gestación es bajo.

Actualmente se está finalizando una nueva revisión y, aparte de otras medidas, se prevé incluir una tarjeta para el paciente en el envase del medicamento. Las medidas de minimización de riesgos que se están acordando en la UE sobre este asunto exigen que el farmacéutico recuerde a las mujeres y adolescentes tratadas con valproico la importancia de leer el prospecto y la tarjeta de la paciente, la necesidad de anticoncepción, y que no suspendan el tratamiento y acudan al médico si planean un embarazo o si sospechan que están embarazadas.

1.2.2 Medicamentos que contienen isotretinoína, acitetrina y alitretinoína

Estos medicamentos son teratogénicos y, a pesar de la información suministrada en ficha técnica, prospecto, y materiales informativos de seguridad específicos, las usuarias con capacidad de gestación no suelen utilizar métodos anticonceptivos.



Al igual que en el caso anterior, desde la oficina de farmacia se recordaría a las pacientes la importancia de leer el prospecto, el riesgo de malformaciones congénitas y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo para evitar el embarazo durante el tratamiento, debiendo consultar con su médico si es necesario.

2. MENSAJES DE PRECAUCIÓN E INFORMACIÓN DETALLADA DE CADA MEDICAMENTO

2.1 Metotrexato de administración oral (Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®)

- **Mensaje** 
 - ***Recordar al paciente que la dosis total debe tomarse sólo una vez por semana (excepto que el médico haya indicado otra frecuencia de administración diferente*). Si el paciente no tiene clara la pauta de dosis, debe consultar al médico.***
- *En coriocarcinoma, metotrexato por vía oral se administra en ciclos de 5 días continuados.*

- **Información detallada**

- La pauta posológica de metotrexato por vía oral para el tratamiento de enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, psoriasis) es semanal. Se han notificado errores por confusión y toma diaria de la dosis semanal, que han desencadenado reacciones adversas muy graves y en algunos casos el fallecimiento del paciente.
- A pesar de haber realizado 3 notas informativas de seguridad de la AEMPS ([2004](#), [2011](#), [2016](#)), de haber modificado el prospecto, la ficha técnica e incluso haber incluido un aviso en el cartón, siguen notificándose casos de reacciones adversas muy graves, algunos con desenlace mortal) debido a la toma diaria de una dosis que debería tomarse sólo una vez por semana.
- Es prácticamente imposible tener formatos con dosis para un mes únicamente, ya que la posología semanal puede ser muy diferente para cada paciente.

2.2 Brivudina (Nervinex®)

- Mensaje 
- **Recordar al paciente que brivudina no se debe tomar junto con antineoplásicos, ya que la interacción puede provocar muertes y cuadros muy graves. Si el paciente tiene dudas, deberá consultar con su médico antes de comenzar el tratamiento.**

• Información detallada

- Brivudina es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes. Su posología en adultos corresponde a un comprimido una vez al día durante 7 días.
- Brivudina interfiere con el metabolismo de medicamentos antineoplásicos como 5-fluoracilo (Fluorouracilo EFG) y fármacos relacionados como tegafur (Utefos®), capecitabina (Xeloda®, Xelcip®, Zepacine®, Capecitabina EFG) o trifluridina/tipiracilo (Lonsurf®), produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del antineoplásico, que puede ser mortal. Por tanto, es necesario asegurar que el paciente no está recibiendo ningún antineoplásico ni lo va a recibir hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento de su herpes con brivudina.
- A pesar de haber incluido información en ficha técnica, prospecto, cartonaje, haber elaborado materiales específicos para los médicos y haber emitido 2 notas informativas de seguridad por parte de la AEMPS (2012, 2017), se siguen dando casos graves, algunos con desenlace mortal, por la administración concomitante de brivudina y un medicamento relacionado con el 5-fluoracilo.
- Probablemente, el hecho de que capecitabina ocasione con frecuencia herpes zoster, el probable desconocimiento por parte del paciente de que capecitabina es un antineoplásico al administrarse por vía oral (la mayoría de los casos han ocurrido con este principio activo), y la prescripción de ambos tratamientos en ámbitos asistenciales diferentes, contribuyen a esta situación.

2.3 Ácido valproico (Depakine®)

- Mensaje 
- Para pacientes mujeres, recordar:**
- **La importancia de leer el prospecto y la tarjeta que se incluirá en el envase del medicamento.**
 - **La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos, acudir al médico si desea planear un embarazo y recordar no suspender el tratamiento si se queda embarazada.**

- ***En caso de embarazo, no interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente a su médico.***

- **Información detallada**

- Además del riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos expuestos durante el embarazo, riesgo ampliamente conocido que ocurre en un 10% de los recién nacidos, en los últimos años se ha identificado a través de estudios epidemiológicos trastornos en el neurodesarrollo que se estima aparecen en un 30%-40% de los hijos de madres tratadas durante el embarazo.
- A pesar de varias medidas informativas puestas en marcha para evitar este riesgo, diversos estudios de utilización de medicamentos han puesto de manifiesto que estas medidas no han sido suficientemente eficaces, que las mujeres siguen sin estar convenientemente informadas, y que el uso de métodos anticonceptivos hormonales por mujeres tratadas y con capacidad de gestación es bajo.
- Próximamente se incluirá una tarjeta para la paciente en el envase del medicamento para recordar este riesgo y las medidas para minimizarlo.

2.4 Medicamentos que contienen isotretinoína, acitretina y alitretinoína

- **Mensaje** 

Para pacientes mujeres, recordar:

- ***La importancia de leer el prospecto por el riesgo de malformaciones congénitas.***
- ***La necesidad de utilizar un método anticonceptivo para evitar el embarazo durante el tratamiento y después de finalizarlo (debiendo consultar con su médico si es necesario).***

- **Información detallada**

- Estos medicamentos son teratogénicos y, a pesar de la información suministrada en ficha técnica, prospecto y materiales informativos de seguridad, las usuarias con capacidad de gestación no siempre utilizan métodos anticonceptivos, produciéndose embarazos de riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo.



3. INFORMACIÓN ADICIONAL (ver anexo)

3.1 Metotrexato de administración oral (Metotrexato Wyeth® y Metotrexato Cipla®)

- [Nota informativa AEMPS Abril 2016:](#)
- [Nota informativa AEMPS Julio 2011 Profesionales sanitarios:](#)
- [Nota informativa AEMPS Julio 2011 Pacientes:](#)

3.2 Brivudina (Nervinex®)

- [Nota informativa AEMPS Septiembre 2017:](#)
- [Nota informativa AEMPS Junio 2012:](#)

3.3 Ácido valproico (Depakine®)

- [Nota informativa AEMPS Febrero 2018:](#)
- [Nota informativa AEMPS Octubre 2014:](#)
- [Material informativo sobre prevención de riesgos para pacientes y profesionales \(actualmente en revisión\)](#)

3.4 Medicamentos que contienen isotretinoína, acitretina y alitretinoína

- [Nota informativa AEMPS Marzo 2018:](#)
- [Material informativo sobre prevención de riesgos para pacientes y profesionales \(actualmente en revisión\):](#)
 - [Isotretinoína](#)
 - [Alitretinoína](#)

4. ANEXO: NOTAS INFORMATIVAS DE LA AEMPS



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

CAMBIOS EN METOTREXATO WYETH® 2,5 MG COMPRIMIDOS PARA EVITAR ERRORES DE MEDICACIÓN

Fecha de publicación: 6 de abril de 2016

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 7/2016

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 objeto de minimizar dicho riesgo, se han realizado los siguientes cambios en la presentación de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos:

- ***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 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.***
- ***Los almacenes de distribución y las farmacias deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer) para el cambio de los envases anteriores que tengan disponibles.***

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 esta última de administración diaria o semanal (administración una vez por semana) (ver [ficha técnica de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos](#)).

Como ya informó previamente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las notas informativas MUH (FV) [11/2011](#) y [04/2004](#)), se han recibido 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 notificados incluyen, errores en la prescripción y en la administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

A pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS, se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación. Por este motivo, con objeto de facilitar la correcta administración del medicamento, se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos y 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), que sustituye al frasco de 50 comprimidos.
- Embalaje exterior del medicamento (caja): se ha incluido la siguiente advertencia:

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: _____

- [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). 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.

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 como en consultas externas, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación.**



- **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.
- **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.
 - **Los almacenes mayoristas y farmacias que cuenten con existencias del formato de 50 comprimidos (C.N. 654088), deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer), quién procederá a la sustitución de dichas existencias por el nuevo formato de 24 comprimidos (C.N. 707424) a la mayor brevedad posible.**

Información y 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.
- **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 Metotrexato Wyeth), donde encontrará imágenes que le pueden facilitar la toma correcta del medicamento.** 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.**



Finalmente se recuerda, tanto a profesionales sanitarios como a pacientes la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

METOTREXATO POR VÍA ORAL: REACCIONES ADVERSAS GRAVES DERIVADAS DE LA CONFUSIÓN EN LA DOSIS ADMINISTRADA

Fecha de publicación: 13 de julio de 2011

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 11/2011

El Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo casos graves de sobredosis con metotrexato por vía oral, derivados de su administración diaria en lugar de semanal.

La AEMPS alerta a los profesionales sanitarios de esta situación recordando que, tal como indica la ficha técnica, las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter son semanales. Los profesionales sanitarios deben de prestar atención en suministrar al paciente la información necesaria para asegurar que se prescribe, dispensa y administra la dosis correcta.

Metotrexato para vía oral se encuentra comercializado en España bajo el nombre comercial de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos.

El metotrexato es un antimetabolito indicado en enfermedades neoplásicas y en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, psoriasis y síndrome de Reiter. La **pauta de administración** de metotrexato por vía oral para estas indicaciones es **semanal** (consultar posología en ficha técnica).

En julio de 2004 la AEMPS publicó la nota informativa "[Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Ref: 2004/04](#)" y procedió a la actualización de ficha técnica y prospecto.



A pesar de ello, desde entonces se han seguido notificando al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano casos de reacciones adversas en las que se ha administrado metotrexato oral diariamente, en vez de semanalmente.

Los nueve casos registrados desde 2004 son todos ellos graves y presentaron signos de toxicidad hematológica tales como leucopenia, trombocitopenia, anemia y aplasia de la médula ósea, fiebre e infecciones, gingivitis y mucositis.

Ante esta situación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que apliquen las siguientes medidas:

- **Para pacientes ambulatorios:**
 - **Informar verbalmente y por escrito de la dosis prescrita de metotrexato, insistiendo en que la administración es semanal (excepto en los casos de neoplasia trofoblástica gestacional).**
 - **Prescribir la dosis semanal por vía oral de metotrexato en una sola toma, especificándole al paciente el día concreto de la semana que debe tomar el medicamento.**
 - **Asegurarse de que el paciente entiende la información suministrada.**
 - **Informar a los pacientes sobre los peligros de una potencial sobredosificación y advertirles que deben acudir al médico ante cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea (hemorragia o hematoma, púrpura, fiebre, infección, dolor de garganta inexplicable).**

- **A nivel hospitalario:** **incluir en la prescripción de metotrexato la indicación terapéutica, con el fin de que, en la validación farmacéutica, puedan ser detectados posibles errores en la la frecuencia de administración.**

- **A nivel de dispensación y administración:**
 - **Incidir sobre la importancia de seguir la posología prescrita por el médico y los problemas graves de una sobredosificación.**
 - **Insistir en las pautas semanales prescritas.**

Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autónomo de Farmacovigilancia](#) correspondiente.



Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa 2004/07, de 27 de julio de 2004. Disponible en la URL:
<http://www.aemps.gob.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/metotrexato-04-04.pdf>
2. Ficha técnica de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=40698&formato=pdf&formulario=FICHAS>



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

METOTREXATO POR VÍA ORAL: SOBREDOSIS POR CONFUSIÓN EN LA DOSIS ADMINISTRADA

Información para los pacientes sobre seguridad de medicamentos

Fecha de publicación: 13 de julio de 2011

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD, CIUDADANOS
Referencia: MUH (FV), 12/2011

Se han producido casos graves de sobredosis con metotrexato por vía oral, debidos a que el medicamento se ha administrado todos los días de la semana, en vez de un día a la semana.

La AEMPS recuerda a los pacientes que, tal como indica el prospecto, las dosis de metotrexato por vía oral en el tratamiento de enfermedades reumáticas es semanal.

Metotrexato para vía oral se encuentra comercializado en España bajo el nombre comercial de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos.

El metotrexato se utiliza en el tratamiento de algunos tipos de tumores y en algunas enfermedades reumáticas.

La administración de metotrexato por vía oral es **una vez a la semana**, excepto para el tratamiento de un tipo de tumor asociado a un aborto reciente (consultar el prospecto).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento de algunos casos en los que ha existido una confusión, y el paciente ha recibido una dosis todos los días de la semana, en vez de una dosis a la semana. Como consecuencia de esta sobredosis, se han producido reacciones adversas graves.



Los síntomas más frecuentes de la sobredosis por metotrexato son la disminución del número de células sanguíneas responsables de luchar contra las infecciones y de la correcta coagulación de la sangre, que puede manifestarse por la aparición de úlceras en la boca, inflamación de las encías, náuseas, dolor abdominal, fiebre, escalofríos y malestar, hemorragias, hematomas o dolor de garganta intenso sin explicación aparente.

En caso de que le aparezca alguno de estos síntomas, informe inmediatamente a su médico para que le revise el tratamiento.

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES:

- **No utilice metotrexato por vía oral todos los días; sólo debe tomarlo una vez a la semana (excepto si usted padece un tumor asociado con un aborto reciente).**
- **Con la finalidad de evitar confusiones, tome siempre metotrexato el mismo día de la semana, preferentemente en una sola toma.**
- **Consulte a su médico si no está seguro acerca de qué cantidad y con qué frecuencia debe tomar el metotrexato.**
- **Si padece algún síntoma de los descritos anteriormente, informe a su médico inmediatamente.**



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

BRIVUDINA (NERVINEX): SE RECUERDA QUE ESTÁ CONTRAINDICADA SU ADMINISTRACIÓN JUNTO CON ANTINEOPLÁSTICOS, ESPECIALMENTE 5- FLUOROPIRIMIDINAS, DEBIDO A LA INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 7 de septiembre de 2017

Corrección de errores de 11 de septiembre de 2017 (ver al final)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD

Referencia: MUH (FV), 9/2017

Se recuerda que no debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.

Es indispensable que antes de prescribir Nervinex (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

En junio de 2012 la AEMPS emitió una Nota Informativa ([NI MUH \(FV\), 07/2012](#)) alertando a los profesionales sanitarios acerca de la interacción, potencialmente mortal, entre brivudina y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina).

Dicha nota estuvo motivada por la notificación en España de 6 casos mortales debido a la administración conjunta de estos medicamentos, a pesar de que la interacción era conocida y aparecía claramente descrita en



la ficha técnica y prospecto de Nervinex (brivudina) e incluso se mencionaba expresamente en el envase del medicamento.

Adicionalmente a la Nota Informativa, en agosto de 2012, se distribuyó entre los profesionales sanitarios [una carta de seguridad](#) por parte del laboratorio farmacéutico titular de Nervinex (brivudina), alertando asimismo sobre esta interacción.

Una nueva revisión de los casos notificados en España ha constatado que a pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, **desde la emisión de la nota en el año 2012, se han notificado 7 nuevos casos mortales**. El consumo de brivudina a lo largo de estos años se ha mantenido estable.

Es por ello que la AEMPS considera necesario recordar de nuevo a los profesionales sanitarios que:

- **No debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.**
- **Es indispensable que, antes de prescribir Nervinex (brivudina) el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.**
- **Es necesario 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 de 5-fluorouracilo o medicamentos relacionados, a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.**



Para una mayor información puede leer la [ficha técnica de Nervinex](#), disponible en CIMA, el centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#), pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

Corrección de errores

Con fecha 11 de septiembre de 2017, se ha corregido el siguiente error:

En el primer párrafo de la página 1, donde decía:

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes agudo en adultos inmunocompetentes.

Ha pasado a decir:

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

BRIVUDINA (BRINIX®, NERVINEX® Y NERVOL®): INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON 5-FLUOROPIRIMIDINAS

Fecha de publicación: 1 de junio de 2012

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 07/2012

Se recuerda a los profesionales sanitarios que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas.

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus, herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa. Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados desde el año 2002 tres medicamentos con este principio activo: Brinix®, Nervinex® y Nervol®.

Recientemente ha sido notificado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia el fallecimiento de un paciente al que se le administró 5-fluorouracilo tres días después de que finalizase tratamiento con brivudina por un herpes zóster. Tras tener conocimiento del caso, se ha revisado la base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como la base de datos análoga europea (Eudravigilance) y la bibliografía científica, habiéndose encontrado 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.

La interacción entre brivudina y 5- fluoropirimidinas es conocida y aparece ampliamente referenciada en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos con dicho principio activo. No obstante y teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los



profesionales sanitarios la siguiente información relativa a las contraindicaciones y precauciones especiales de uso de brivudina:

- **La administración de brivudina está contraindicada, entre otros, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo** incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). **Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal.**
- **Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos** (incluyendo también sus preparaciones tópicas) tales como capecitabina, floxuridina y tegafur (o combinación de medicamentos que contengan estos principios activos) o flucitosina. **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 de 5 fluorouracilo o medicamentos relacionados a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.** Los síntomas más comunes de toxicidad por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Rogamos lea atentamente la ficha técnica de los medicamentos que contienen brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®), disponible en el centro de información de medicamentos de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente](#).



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en
Farmacovigilancia europeo (PRAC)

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 13 de febrero de 2018

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 3/2018

Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen ácido valproico, se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación:

- ***En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.***
- ***En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.***
- ***El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo). El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.***

En el año 2014 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).



Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación (ver [nota informativa de la AEMPS MUH\(FV\), 16/2014](#)), elaborándose materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

El PRAC ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:
 - En el tratamiento de **epilepsia**: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
 - En el tratamiento de **episodios maníacos del trastorno bipolar**: No debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.
- El plan de prevención de embarazos incluye las siguientes condiciones:
 - Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres.
 - Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de ácido valproico durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales. Las mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:
 - Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.
 - Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.



- Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento.
- Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
- Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.
- Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.
- Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen ácido valproico.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios verificar que se cumplen las condiciones del plan de prevención de embarazos en las mujeres con capacidad de gestación que actualmente estén en tratamiento con ácido valproico y recuerda que este sólo debe de utilizarse en las condiciones autorizadas.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente](#) del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 13 de octubre de 2014

Fecha de corrección: 16 de octubre de 2014 (ver al final)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 16/2014

Adicionalmente al riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.**
- **Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.**
- **Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.**
- **Informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.**

El ácido valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica, cuyo mecanismo de acción principal se relaciona con el aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S; **también se encuentra disponible en forma de valpromida (Depamide®)**. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Es conocido el riesgo asociado a ácido valproico de desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, nuevos trabajos publicados en los últimos años indicativos de la asociación de ácido valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero, han motivado que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) realice una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a niñas, a mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas.

Durante la evaluación se ha consultado con un panel de expertos y se ha recabado información de profesionales sanitarios así como de padres y cuidadores de niños afectados.

Las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.
- Los datos indican que el ácido valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños que han sido expuestos intraútero. No se puede determinar con exactitud cual es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo. Estudios realizados en preescolares con exposición intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual^{1, 2, 3, 4}.
- Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes.
- Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.

- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad^{5, 6}.

En base a las citadas conclusiones y dados los riesgos que acaban de exponerse, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- **No debe administrarse ácido valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.**
- **Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.**
- **Se deberá informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.**
- **Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:**
 - **Se utilizará la menor dosis eficaz de ácido valproico, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.**
 - **Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.**
 - **Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.**

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y los prospectos de medicamentos con ácido valproico, que estarán próximamente disponibles en su página web: www.aemps.gob.es, junto con material suplementario informativo tanto para los profesionales sanitarios como para las pacientes.



Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>.

Referencias

1. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.
2. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.
3. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec; 48(12):2234-40.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.
5. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.
6. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

Fe de erratas

Con fecha 16 de octubre de 2014, se ha añadido el siguiente texto:

Donde decía:

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Debe decir:

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S; **también se encuentra disponible en forma de valpromida (Depamide®)**. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.



**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**RETINOIDES (ACITRETINA, ALITRETINOÍNA, ISOTRETINOÍNA):
ACTUALIZACIÓN DE LAS MEDIDAS PARA EVITAR LA
EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y DE LAS
ADVERTENCIAS SOBRE EFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS**

***Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en
Farmacovigilancia europeo (PRAC)***

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 5 de marzo de 2018
Corrección de errores de 19 de marzo de 2018 (ver al final)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 6/2018

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y los datos de sus programas de prevención de embarazos establecidos en los países de la UE, así como de la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, el PRAC ha recomendado modificar y armonizar estos programas en la UE y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral.

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

La AEMPS recomienda a los profesionales seguir estrictamente las condiciones de uso que recogerán las fichas técnicas de estos medicamentos y extremar las precauciones para evitar la exposición a los mismos durante el embarazo.

Los retinoides, derivados de la vitamina A, están indicados fundamentalmente en el tratamiento de distintas patologías de tipo dermatológico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos de administración oral que contienen acitretina, alitretinoína e isotretinoína y de administración tópica con tazaroteno^{1,2}.

¹ Retinoides orales comercializados en España: **acitretina** (Neotigason®, acitretina IFC®), **alitretinoína** (Toctino®), bexatoteno (Targretin®), **isotretinoína** (Acnemin®, Dercutane®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacne®, Mayesta®), tretinoína (Vesanoid®). Bexaroteno y tretinoína no se utilizan actualmente en el Sistema Nacional de Salud (SNS)



Tanto el riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de retinoides orales como el de efectos neuropsiquiátricos (p. ej. depresión, ansiedad, cambios de humor o de comportamiento) se describen en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos. No obstante, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente una revisión de la información actualmente disponible sobre estos riesgos.

El motivo de esta revisión ha sido la necesidad de evaluar: las posibles mejoras en las medidas de minimización de riesgos relacionadas con la teratogenidad de los retinoides orales y su armonización en los países de la UE, si el riesgo de malformaciones congénitas se asocia también al uso de retinoides administrados por vía tópica, así como la información actual disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos que pueden asociarse al uso de retinoides.

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- Respecto al riesgo de malformaciones congénitas:
 - Los retinoides orales no se deben utilizar durante el embarazo. Tampoco se deben utilizar en mujeres con capacidad de gestación excepto que se cumplan todas las condiciones del plan de prevención de embarazos (PPE) para estos medicamentos (en España acitretina, alitretinoína e isotretinoína).
 - El PPE para estos medicamentos incluye el asesoramiento de las mujeres en cuanto a los riesgos de su uso durante el embarazo, requerimiento del uso de métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento (se recomienda al menos un método no dependiente de administración por la usuaria) y posteriormente según las características de cada fármaco, así como la comprobación periódica (idealmente de forma mensual) de la ausencia de embarazo durante el tratamiento en las mujeres con capacidad de gestación. Por último, la firma por las pacientes y el médico de un documento sobre reconocimiento del riesgo.
 - Para facilitar esta labor a los profesionales sanitarios, el PRAC ha recomendado elaborar materiales de prevención de riesgos, simplificando los actualmente existentes y aplicables en todos los países de la UE. Estos materiales consistirán en lista/documento de comprobación para profesionales sanitarios, tarjeta de información para las pacientes y documento anual de reconocimiento del riesgo. Adicionalmente se incluirá una advertencia en el exterior de los envases de estos medicamentos.
 - Para bexaroteno y tretinoína, ambos de administración oral, no se considera necesario establecer un PPE específico dado que tienen indicaciones diferentes (trastornos linfoproliferativos¹) y se utilizan en grupos de pacientes diferentes, fundamentalmente en el ámbito hospitalario.

² Retinoides tópicos comercializados en España: **adapaleno** (Differine®, Epiduo®, Tactuoben®), **isotretinoína** (Isotrex®), **tazaroteno** (Zorac®), **tretinoína** (Neocare®, Retirides®, Treclinac®). Tazaroteno es el único principio activo con consumo en el SNS.



- Para retinoides aplicados por vía tópica², se ha concluido que su absorción sistémica es prácticamente nula y no se considera que esta forma de administración se asocie con riesgo teratogénico. No obstante, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción, por lo que, como medida de precaución, el PRAC ha recomendado que no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres que estén planificando un embarazo.
- Respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos:
 - Los datos procedentes de algunos estudios presentan limitaciones y no permiten establecer una relación clara con el uso de retinoides orales. No obstante, en base a los casos notificados y considerando que los pacientes con patología dermatológica severa pueden ser más vulnerables a la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas, se recomienda a los profesionales y pacientes y/o sus cuidadores que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de alteraciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento (p. ej. cambios de humor o de comportamiento).

El PRAC ha recomendado actualizar esta información en las fichas técnicas y prospectos de los retinoides orales y ha considerado que los retinoides de administración tópica no se asocian con estos efectos.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Tomando como base estas conclusiones, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Extremar las precauciones para evitar la exposición de retinoides durante el embarazo, cumpliendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos. En particular:**
 - **Establecer el tratamiento con retinoides orales solo en el caso de que se considere absolutamente necesario.**
 - **Informar detalladamente a las mujeres con capacidad de gestación y/o a sus cuidadores sobre el riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo asociado a estos medicamentos, así como las medidas preventivas que se deben adoptar durante el tratamiento y posteriormente.**
 - **Asegurar el uso de métodos anticonceptivos por las pacientes con capacidad de gestación, tanto desde el inicio del tratamiento como a lo largo del mismo y durante un periodo tras su finalización que depende del medicamento utilizado (hasta un mes después para isotretinoína e isotretinoína y tres años para acitretina).**



- **Realizar controles periódicos para comprobar la ausencia de embarazo antes, durante y posteriormente al tratamiento (idealmente mensualmente durante el tratamiento y un mes después de finalizarlo, en el caso de acitretina se recomienda cada 1 a 3 meses durante los tres años posteriores).**
- **Vigilar la posible aparición en los pacientes en tratamiento de síntomas o signos de alteraciones neuropsiquiátricas como cambios de humor o de comportamiento, en particular en pacientes con antecedentes de depresión. Informar a los pacientes y a sus familiares o cuidadores sobre la posible aparición de estas alteraciones y que acudan al médico en el caso de estos síntomas apareciesen.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

Información adicional:

Las condiciones y detalles del PPE para retinoides orales se actualizarán en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos. Simultáneamente se actualizarán los materiales informativos sobre prevención de riesgos para profesionales y pacientes actualmente disponibles en España (para alitretinoína e isotretinoína), que se podrán consultar en la página web de la AEMPS ([sección CIMA](#) y [apartado correspondiente de la sección de farmacovigilancia](#)). También se elaborarán este tipo de materiales para acitretina.

Corrección de errores

Con fecha de 19 de marzo de 2018 se han corregido los siguientes errores:

En la página 1 en el recuadro gris, donde decía:

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres con capacidad de gestación.

Ha pasado a decir:

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

En la página 3 donde decía:

No obstante, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción, por lo que, como medida de precaución, el PRAC ha recomendado que no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres con capacidad de gestación.

Ha pasado a decir:

No obstante, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción, por lo que, como medida de precaución, el PRAC ha recomendado que no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres que estén planificando un embarazo.