

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

O metotrexato está autorizado na União Europeia desde a década de 1960. Está indicado para o tratamento de cancros como a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e várias doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase e artrite psoriática, e como terapêutica adjuvante poupadora de esteroides na doença de Crohn.

Cada grupo de indicações tem um esquema de administração diferente:

- para o tratamento do cancro, podem ser utilizados vários esquemas de administração, incluindo a dose diária;
- para o tratamento de doenças autoimunes, que requerem terapêutica imunossupressora, como a artrite reumatoide, a psoríase, a doença de Crohn e outras doenças autoimunes, é prescrito numa dose única baixa, uma vez por semana.

Os medicamentos contendo metotrexato estão autorizados em todos os Estados-Membros da UE, estando disponíveis formulações orais ou parentéricas ou ambas as formulações farmacêuticas.

Foram notificados casos graves de sobredosagem, por vezes fatais, em doentes que receberam involuntariamente o medicamento diariamente, em vez de semanalmente, para indicações que requerem uma dose semanal. Não obstante a implementação de medidas adicionais de minimização do risco, as notificações não cessaram.

Por conseguinte, em 22 de março de 2018, a Espanha iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, resultante dos dados de farmacovigilância, e solicitou ao PRAC que avaliasse as causas principais e o impacto do risco de erros de medicação na relação risco-benefício da formulação oral de metotrexato e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC acordou ainda, na sua reunião plenária de abril de 2018, alargar o âmbito de aplicação de modo a incluir também formulações parentéricas de metotrexato, tendo em conta um certo número de casos notificados com estas formulações, e devido ao facto de, relativamente a um elevado número de casos notificados como «esquema de administração de dose incorreto» com metotrexato, não terem sido especificadas a via de administração e a forma farmacêutica.

O PRAC adotou uma recomendação, em 11 de julho de 2019, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Os riscos associados ao uso inadequado de metotrexato numa administração diária, em vez de semanal, tornam o metotrexato um dos medicamentos de alto risco mais conhecidos suscetível a erros de medicação. A análise sistemática realizada por Saedder e colegas (2014)<sup>1</sup> revelou que 47 % de todos os erros graves de medicação foram causados por apenas sete classes de medicamentos, com o metotrexato a situar-se no topo da lista no que diz respeito à percentagem de incidentes. Além disso, dos 74 artigos que cumpriam os critérios de inclusão da análise, 73 continham informação sobre uma reação adversa grave causada por um erro de medicação relacionado com o metotrexato (encontrado no Sistema de Notificação de Efeitos Adversos da FDA). Desde o início de 1996, foram notificados ao Institute for Safe Medication Practices (ISMP), e publicados em mais de 50 newsletters deste organismo, erros prejudiciais ou fatais com doses baixas de metotrexato oral. No entanto, apesar

---

<sup>1</sup> Saedder EA1, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M.: Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun; 70(6):637-45.

deste facto e de numerosas medidas de minimização do risco, o metotrexato continua a estar sujeito a erros de medicação graves documentados (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

Na UE/EEE, apesar das medidas de minimização do risco em vigor, continuam a ocorrer casos de erros de medicação. A fim de avaliar as causas principais e o impacto do risco de erros de medicação resultantes da administração diária involuntária em vez da administração semanal, o PRAC tomou em conta as análises de casos notificados de administração diária involuntária, em vez de administração semanal, de medicamentos contendo metotrexato, incluindo as notificações sem eventos adversos, no período entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de março de 2018, a partir da base de dados EudraVigilance, bem como a partir dos dados fornecidos pelos titulares da AIM dos medicamentos contendo metotrexato, que incluíram análises dos casos de erros de medicação extraídos das bases de dados de farmacovigilância das empresas e da literatura. Os dados demonstraram que continuam a ser notificados casos graves, potencialmente fatais e fatais de sobredosagem com metotrexato, resultantes de erros de medicação com medicamentos contendo metotrexato, apesar das medidas de minimização do risco em vigor. Embora a administração diária de metotrexato, em vez de uma administração semanal, tenha sido notificada principalmente com formas farmacêuticas em indicações não oncológicas, predominantemente artrite reumatoide e psoríase, houve também casos relacionados com a utilização de formulações parentéricas, bem como uma série de notificações que não especificaram a via de administração.

O PRAC procedeu a uma avaliação abrangente de casos pós-comercialização notificados espontaneamente e, embora alguns dados relevantes possam não ter sido fornecidos em todos esses casos, a análise das causas principais foi ainda corroborada pela avaliação dos dados da literatura, que forneceram uma descrição mais detalhada dos casos de erros de medicação com metotrexato. Os comentários recebidos de organizações profissionais de saúde também forneceram mais informações sobre as causas principais dos erros.

Com base nos dados disponíveis, o PRAC observou que o risco de erros de medicação referido pode ocorrer em todas as fases do processo de medicação, desde a prescrição até à administração. Foram identificadas diferentes razões para a ocorrência de erros de medicação. A ambiguidade resultante da autorização do medicamento, para uso em diferentes indicações, por meio de diferentes esquemas posológicos, e da ausência de advertências claras e visíveis sobre o esquema posológico de uma vez por semana na embalagem, bem como a utilização de embalagens a granel, foram identificadas como causas principais dos erros de medicação. A falta de conhecimento e clareza do esquema posológico semanal em algumas indicações foi também uma característica recorrente e não limitada ao nível do doente. A hospitalização e a transferência de cuidados entre instituições e médicos foram também consideradas como causa principal devido a uma comunicação deficiente ou ausente entre doente/médico, médico/médico, médico/enfermeiro. Foram também reportados erros de dispensa. As análises de casos demonstraram que a população de doentes idosos era mais propensa à administração diária involuntária de metotrexato, com mais de metade dos casos associados à população de idosos (a partir dos 65 anos). Outros subgrupos de doentes foram também identificados como «vulneráveis», tais como doentes com deficiência de memória e ao nível das funções cognitivas, doentes com deficiência visual, doentes com dificuldades em seguir instruções escritas, doentes que dividiram a dose semanal de metotrexato oral, doentes com co-morbilidade e co-medicação.

No contexto desta análise, o PRAC debateu, em consulta com doentes e profissionais de saúde, a forma como as medidas de minimização do risco já em vigor poderiam ser reforçadas e se deveriam ser aplicadas outras medidas.

---

<sup>2</sup> Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr; 43(4):191-248.

Para reforçar a sensibilização e lembrar os profissionais de saúde e os doentes sobre o esquema posológico semanal necessário para o tratamento de algumas doenças, foi solicitado aos titulares da AIM de medicamentos contendo metotrexato oral com, pelo menos, uma indicação exigindo a toma de uma dose uma vez por semana, como resultado da avaliação única de RPS (PSUSA) (EMEA/H/C/PSUSA/00002014/201706), que apliquem um aviso visual na embalagem exterior e no acondicionamento primário no sentido de informar os doentes para a toma do medicamento uma vez por semana nas indicações que requerem uma dose uma vez por semana. Verificou-se que foram implementadas muitas redações e estilos de advertência diferentes, desde informações com tamanho muito pequeno, a preto, apostas num dos lados da embalagem, até informações com tamanho grande e enquadradas a vermelho em vários lados da embalagem exterior, incluindo um calendário ou local para marcar o dia da toma, bem como diferentes textos de advertência. Tendo em conta essas diferenças, o PRAC recomendou uma maior coerência na aplicação dessa medida, definindo advertências claras, concisas e inequívocas para as embalagens exteriores e interiores desses medicamentos. Além disso, embora o número de casos notificados de erros de medicação com formulações parentéricas tenha sido inferior ao registado com as formulações orais, o risco de erro de medicação resultante da toma/administração diária, em vez de uma vez por semana, é considerado um problema geral para todos os medicamentos contendo metotrexato com, pelo menos, uma indicação que requer uma administração uma vez por semana. Por essa razão, o PRAC considerou que o aviso visual acordado para a embalagem exterior das formulações orais de metotrexato deve também ser implementado na embalagem exterior das formulações parentéricas de metotrexato com, pelo menos, uma indicação que exija uma dose semanal, e que a advertência resumida acordada para o acondicionamento primário das formulações orais deve ser implementada na embalagem intermédia (quando aplicável) e no acondicionamento primário das formulações parentéricas. Do mesmo modo, a advertência contida numa caixa, conforme indicado na secção 4.2 do RCM, já acordada para a sua inclusão na informação do medicamento sobre as formulações orais, como resultado da avaliação única de RPS, deve também refletir-se na informação do medicamento sobre as formulações parentéricas de metotrexato.

Foram também registados erros de medicação associados à utilização de embalagens a granel. Em particular, foi referido que as embalagens a granel, tais como frascos ou tubos, não permitem o acompanhamento, ou seja, a fácil contagem, dos restantes comprimidos, dificultando a deteção do erro pelos doentes e pelos cuidadores. Além disso, as embalagens a granel correm o risco de perder a informação de advertência no momento da reembalagem, uma prática corrente nos centros médicos/hospitais. Para resolver este problema, o PRAC recomendou a substituição das embalagens a granel, tais como frascos ou tubos, por blisters, para todas as formulações de comprimidos de metotrexato. Tendo em conta que essa substituição pode exigir várias alterações técnicas, sem comprometer a disponibilidade de formulações de metotrexato em alguns Estados-Membros, o PRAC acordou um período de implementação de até 4 anos após a conclusão deste procedimento.

Para minimizar o risco de erros de prescrição devido à falta de conhecimento por parte do médico prescritor do esquema posológico semanal de metotrexato para o tratamento de doenças autoimunes, o PRAC considerou que o metotrexato só deve ser prescrito por médicos com experiência na utilização de metotrexato e com conhecimentos profundos dos riscos da terapêutica com metotrexato. Consequentemente, foi recomendada uma atualização da informação do medicamento para todos os medicamentos contendo metotrexato no sentido de incluir, pelo menos, uma indicação exigindo um esquema posológico de uma vez por semana. Além disso, uma vez que a compreensão do esquema posológico semanal de metotrexato é essencial para evitar erros posológicos pelos doentes ou seus cuidadores e garantir a adesão a este esquema especial de tratamento, considerou-se necessário atualizar a informação do medicamento relativa aos medicamentos contendo metotrexato com, pelo menos, uma indicação exigindo um esquema posológico de uma vez por semana, a fim de alertar os

profissionais de saúde para limitar a utilização de metotrexato oral a doentes/cuidadores que possam cumprir esse esquema posológico.

A divisão da dose prescrita em tomas múltiplas foi considerada como um fator de risco para o erro de medicação e não foi possível fornecer evidências sólidas para sustentar a eficácia desse regime ou identificar grupos de doentes em que os benefícios da divisão da dose superariam o risco de erros de medicação. Verificou-se também que as atuais orientações europeias não mencionam a possibilidade de dividir a dose. Em termos gerais, considerou-se que tal prática pode gerar maior confusão e causar mais erros de medicação, pelo que não deve ser recomendada. Por conseguinte, importa eliminar qualquer referência à divisão da dose na informação do medicamento.

Para reforçar a sensibilização dos profissionais de saúde relativamente ao risco de erros de medicação e às suas eventuais consequências, considerou-se que, no caso das formulações orais de metotrexato, os materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde devem ser desenvolvidos ou atualizados, se já estiverem em vigor, para os informar sobre o potencial risco de sobredosagem fatal resultante de erros de medicação, incluindo a administração diária em vez de uma administração semanal, realçar a necessidade de informar os doentes e os familiares/cuidadores sobre a dose semanal, sobre a importância de incluir nas prescrições instruções claras sobre a dose semanal e o dia da toma definido e sem utilizar abreviaturas. O material educacional deve também incluir um aviso ao farmacêutico para aconselhar o doente sobre os riscos da dose diária involuntária em vez da sua administração semanal.

Além disso, o PRAC solicitou a criação de um cartão do doente a ser inserido no interior ou apenso à embalagem exterior. Este cartão será um instrumento útil para lembrar aos doentes de que o medicamento deve ser tomado apenas uma vez por semana, informar sobre os efeitos secundários graves eventualmente fatais, sobre os sintomas de sobredosagem e sobre as medidas a tomar em caso de ocorrência de sintomas, recomendando ainda aos doentes que apresentem o cartão e alertem os profissionais de saúde que não estejam familiarizados com o tratamento com metotrexato sobre o seu esquema posológico de uma vez por semana (por exemplo, na admissão em hospital, em caso de mudança de cuidador). O dia da semana em que o tratamento com metotrexato deve ser efetuado deve ser indicado por escrito no cartão pelo doente.

O risco de erros de medicação resultantes de uma administração diária involuntária, em vez de uma administração semanal, é um importante risco identificado e todos os medicamentos contendo metotrexato, que requerem medidas adicionais de minimização do risco para fazer face a esse risco (ou seja, substituição de frascos/tubos por blisters, implementação de material educacional e cartão do doente), devem ter um plano de gestão dos riscos em vigor que inclua todas as atividades de farmacovigilância e medidas de minimização do risco acordadas.

Para conhecer melhor as razões que levam a erros de medicação e prevenir os mesmos de forma adequada, bem como para apoiar a avaliação da eficácia das medidas de minimização do risco acordadas, todos os titulares de AIM são convidados a implementar e utilizar um questionário de acompanhamento direcionado, conforme acordado pelo PRAC, relativo a todos os erros de medicação notificados com metotrexato e que resultem em sobredosagem.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização do risco acordadas.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metotrexato permanece favorável, sob reserva das condições acordadas para as autorizações de introdução no mercado, e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando que

- O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo metotrexato;
- O PRAC considerou a totalidade dos dados apresentados sobre os medicamentos contendo metotrexato relativamente ao importante risco identificado de erros de medicação, quando o metotrexato destinado a uma administração semanal é tomado diariamente por engano, bem como as causas principais desse risco e a eficácia das medidas de minimização do risco em vigor. Tal incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares da autorização de introdução no mercado, bem como os pontos de vista dos doentes e dos profissionais de saúde;
- O PRAC investigou as causas principais do risco de erros de medicação atrás referido e observou que estes podem ocorrer em todas as fases do processo de medicação;
- O PRAC observou que continuam a ser notificados casos graves, potencialmente fatais e fatais de sobredosagem com metotrexato resultantes de erros de medicação e que as medidas de minimização do risco em vigor não foram suficientemente eficazes para prevenir erros de medicação, em particular com as formulações orais de metotrexato;
- O PRAC concluiu ser necessário reforçar ainda mais as atuais medidas de minimização do risco, através da inclusão de advertências na informação do medicamento e de avisos visuais nas embalagens exteriores e intermédias e no acondicionamento primário dos medicamentos contendo metotrexato com, pelo menos, uma indicação exigindo uma dose semanal, tanto para uso oral como parentérico;
- O PRAC recomendou também outras alterações à informação do medicamento de todos os medicamentos contendo metotrexato com, pelo menos, uma indicação que requer uma dose semanal, de modo a especificar que os medicamentos contendo metotrexato só podem ser prescritos por médicos com experiência na utilização desses medicamentos e que os profissionais de saúde devem assegurar que os doentes ou os seus cuidadores possam seguir o esquema posológico de uma vez por semana. Além disso, a divisão da dose em tomas múltiplas deve deixar de ser recomendada;
- Tendo em conta o número de casos de administração diária involuntária de formulações orais de metotrexato, o PRAC concluiu que, relativamente a estes medicamentos, os materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde devem ser desenvolvidos ou atualizados, se já estiverem em uso, de acordo com os elementos-chave acordados, devendo também ser fornecido um cartão do doente juntamente com o medicamento, a fim de reforçar a sensibilização. Foi também acordado que, relativamente a todas as formulações de comprimidos de metotrexato, os frascos e tubos atualmente utilizados como acondicionamento primário devem ser substituídos por blisters. Estas medidas de minimização do risco devem refletir-se num plano de gestão dos riscos.
- Foi igualmente acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação;
- O PRAC, por último, concordou com a utilização de questionários de seguimento direcionados para todos os casos de erros de medicação notificados com metotrexato e que resultem em sobredosagem.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metotrexato permanece favorável, sob reserva das condições acordadas para as autorizações de introdução no mercado, e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo metotrexato.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo metotrexato permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo metotrexato.