

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El metotrexato está autorizado en la Unión Europea desde el decenio de 1960. Está indicado para el tratamiento de cánceres como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y diversas enfermedades inflamatorias, entre ellas, la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis y la artritis psoriásica, y como tratamiento complementario sin esteroides en la enfermedad de Crohn.

Cada grupo de indicaciones tiene una pauta de administración diferente:

- Para el tratamiento del cáncer pueden utilizarse diversas pautas de administración, incluida la dosis diaria.
- Para el tratamiento de enfermedades autoinmunes que necesitan tratamiento inmunodepresor, como la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y otras enfermedades autoinmunes, se receta en una única dosis baja, una vez a la semana.

Los productos que contienen metotrexato están autorizados en todos los Estados miembros de la UE y se comercializan en formulación oral o parenteral o bien en ambas formas farmacéuticas.

Se han notificado casos graves de sobredosis, en ocasiones mortales, en pacientes que recibieron accidentalmente el producto a diario en lugar de semanalmente para indicaciones que precisan una administración semanal. A pesar de que ya se han aplicado medidas adicionales de minimización del riesgo, se han seguido recibiendo informes.

Por consiguiente, el 22 de marzo de 2018, España inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase las causas primordiales y la repercusión del riesgo de errores de medicación en la relación riesgo/beneficio de la formulación oral de metotrexato y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC acordó además, durante su sesión plenaria de abril de 2018, ampliar el ámbito de aplicación para incluir también las formulaciones parenterales de metotrexato, teniendo en cuenta una serie de casos notificados también con estas formulaciones y dado que, en un gran número de casos en los que se notificó una «pauta incorrecta de administración de la dosis» de metotrexato, no se habían especificado la vía de administración ni la forma farmacéutica.

El PRAC adoptó una recomendación el 11 de julio de 2019 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al artículo 107, letra k, de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Los riesgos asociados al uso inadecuado de metotrexato a diario en lugar de semanalmente hacen que el metotrexato sea uno de los medicamentos de alto riesgo más conocidos y sea propenso a errores de medicación. Una revisión sistemática por Saedder y cols. (2014)¹ reveló que el 47 % de todos los errores de medicación graves fueron causados por solo siete grupos farmacológicos, y el metotrexato encabeza la lista en porcentaje de incidentes. Además, de los 74 artículos que cumplían los criterios de inclusión de la revisión, 73 contenían información sobre una reacción adversa grave causada por un error de medicación relacionado con el metotrexato (detectado en el Sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA). Desde principios de 1996, se han notificado errores perjudiciales o mortales con metotrexato oral en dosis bajas al Institute for Safe Medication Practices (ISMP) y se han publicado en más de 50 de sus boletines, pero a pesar de ello y de las numerosas medidas de

¹ 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.

minimización del riesgo, el metotrexato sigue apareciendo en errores de medicación graves documentados (Grissinger, 2018²).

En la UE/EEE, a pesar de las medidas de minimización del riesgo implantadas, siguen produciéndose casos de errores de medicación. Con el fin de evaluar las causas primordiales y la repercusión del riesgo de errores de medicación debidos a la administración diaria accidental en lugar de la administración semanal, el PRAC tuvo en cuenta los análisis de los casos notificados de uso diario accidental en lugar de semanal de productos que contienen metotrexato, incluidos informes sin acontecimientos adversos, correspondientes al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2018 a partir de la base de datos EudraVigilance, así como los datos facilitados por los TAC de productos que contienen metotrexato que incluían análisis de los informes de casos de errores de medicación procedentes de las bases de datos de farmacovigilancia de las empresas y de la bibliografía. Los datos demostraron que se siguen notificando casos graves, potencialmente mortales y mortales de sobredosis por errores de medicación con medicamentos que contienen metotrexato a pesar de las medidas de minimización del riesgo implantadas. Aunque el uso diario de metotrexato, en lugar de una vez a la semana, se notificó principalmente con formas farmacéuticas orales en indicaciones no oncológicas, predominantemente artritis reumatoide y psoriasis, también hubo casos con el uso de formulaciones parenterales, así como muchos casos en los que no se especificaba la vía de administración.

El PRAC ha realizado una evaluación exhaustiva de los casos notificados espontáneamente después de la comercialización y, aunque es posible que no se hayan facilitado algunos datos relevantes en todos los casos notificados espontáneamente después de la comercialización, el análisis de la causa principal se corroboró mediante la evaluación de los datos bibliográficos, que proporcionó una descripción más detallada de los casos de errores de medicación con metotrexato. Los comentarios recibidos de organizaciones de profesionales sanitarios también aportaron información adicional sobre las causas primordiales de los errores.

Basándose en los datos disponibles, el PRAC señaló que el mencionado riesgo de errores de medicación puede producirse en todas las etapas del proceso de medicación, desde la prescripción hasta la administración. Se han identificado diferentes motivos para la aparición de errores de medicación. La ambigüedad debida a que el producto está autorizado en diferentes indicaciones con diferentes pautas posológicas y la ausencia de advertencias claras y visibles en el envase que alerten sobre la pauta de administración una vez a la semana, así como el uso de envases a granel se identificaron como causas primordiales de los errores de medicación. La falta de conocimiento y claridad sobre la pauta de administración semanal en algunas indicaciones también fue una característica recurrente y no se limitó al nivel del paciente. También se observó que la hospitalización y la transferencia de la asistencia entre centros y médicos eran una causa primordial debido a la falta de comunicación o a una comunicación insuficiente entre paciente/médico, médico/médico o médico/enfermero. También se han notificado errores de dispensación. Los análisis de los informes revelaron que la población de pacientes de edad avanzada era más propensa al uso diario accidental de metotrexato; más de la mitad de los casos se notificaron en la población de edad avanzada (65 años o más). También se identificaron otros subgrupos de pacientes con riesgo, como pacientes con deterioro de la memoria y las funciones cognitivas, pacientes con discapacidad visual, pacientes con dificultades para seguir instrucciones escritas, pacientes que dividieron su dosis semanal de metotrexato oral y pacientes con enfermedades simultáneas que recibían medicamentos concomitantes.

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

En el contexto de esta revisión, el PRAC debatió, en consulta con pacientes y profesionales sanitarios, cómo podrían reforzarse aún más las medidas de minimización del riesgo ya implantadas y si deberían aplicarse otras medidas.

A fin de aumentar la concienciación y recordar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la pauta de administración semanal necesaria para el tratamiento de algunas enfermedades, como resultado del PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), se había solicitado a los TAC de los productos con metotrexato orales que tuvieran al menos una indicación que precisara administración una vez a la semana que incluyeran un recordatorio visual en el acondicionamiento exterior e interior para advertir a los pacientes que tomaran el producto una vez a la semana en las indicaciones que precisaran una administración semanal. Se observó que la redacción y el estilo de las advertencias aplicadas son muy diferentes, desde información muy pequeña en negro en un lado del envase hasta información en grandes recuadros rojos en varios lados del envase exterior, inclusión de un calendario o lugar para marcar el día de la toma, así como diferentes textos para la advertencia. A la vista de las diferencias, el PRAC recomendó una mayor uniformidad en la aplicación de esta medida definiendo advertencias claras, concisas e inequívocas para el acondicionamiento exterior e interior de estos productos. Además, aunque el número de informes de errores de medicación con las formulaciones parenterales fue menor que con las orales, el riesgo de errores de medicación por la toma/uso diario en lugar de una vez a la semana se considera un problema general con todos los productos que contienen metotrexato con al menos una indicación que precise una administración una vez a la semana. Por este motivo, el PRAC consideró que el recordatorio visual acordado para el acondicionamiento exterior de las formulaciones orales de metotrexato también debe aplicarse en el acondicionamiento exterior de las formulaciones parenterales de metotrexato que tengan al menos una indicación que requiera una administración semanal, y que la advertencia más breve acordada para el acondicionamiento primario de las formulaciones orales debe aplicarse en el acondicionamiento intermedio (cuando proceda) y el acondicionamiento primario de las formulaciones parenterales. Asimismo, el recuadro de advertencia de la sección 4.2 del RCP que ya se acordó añadir a la información sobre el producto de las formulaciones orales como resultado de PSUSA también debe reflejarse en la información sobre el producto de las formulaciones parenterales de metotrexato.

Los errores de medicación también se asociaron al uso de envases a granel. En concreto, se comunicó que los envases a granel, como los frascos o los tubos, no permiten hacer un seguimiento, es decir contar con facilidad los comprimidos restantes, lo que dificulta que los pacientes y cuidadores adviertan el error. Además, los envases a granel entrañan el riesgo de que se pierda la información de advertencia en el momento del reacondicionamiento, que es, por ejemplo, la práctica habitual en centros médicos/hospitales. Para abordar este problema, el PRAC recomendó que, para todas las formulaciones de metotrexato en comprimidos, los envases a granel, como frascos o tubos, se sustituyan por blísteres. Teniendo en cuenta que esta sustitución puede precisar varios cambios técnicos y para no poner en peligro la disponibilidad de las formulaciones de metotrexato en algunos Estados miembros, el PRAC aprobó un periodo de implantación de hasta 4 años tras la finalización de este procedimiento.

A fin de reducir al mínimo el riesgo de errores de prescripción debido al desconocimiento por parte del médico de la pauta de administración semanal de metotrexato para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, el PRAC consideró que tan solo deberían prescribir metotrexato los médicos que tengan experiencia en el uso de metotrexato y que conozcan bien los riesgos del tratamiento con metotrexato. En consecuencia, se recomendó actualizar la información sobre el producto de todos los medicamentos con metotrexato que tengan al menos una indicación que precise una pauta de administración una vez a la semana. Además, dado que el conocimiento de la pauta de administración una vez a la semana de metotrexato es esencial para evitar errores posológicos por parte de los pacientes o sus cuidadores y para el cumplimiento de esta pauta terapéutica especial, se consideró

necesaria una actualización de la información sobre el producto de los medicamentos con metotrexato que tengan al menos una indicación que requiera una pauta de administración una vez a la semana para alertar a los profesionales sanitarios de que restrinjan el uso de metotrexato oral a los pacientes/cuidadores que puedan cumplir la pauta de administración una vez a la semana.

Se notificó que la división de la dosis prescrita en varias tomas era un factor de riesgo de errores de medicación y no pudieron aportarse pruebas sólidas que respaldasen la eficacia de esta pauta o que identificasen grupos de pacientes en los que los beneficios de dividir la dosis fueran mayores que el riesgo de errores de medicación. También se señaló que las directrices europeas actuales no mencionan la posibilidad de dividir la dosis. En general, se consideró que esta práctica puede generar más confusión y provocar más errores de medicación, por lo que no debería recomendarse. Por consiguiente, debe eliminarse toda referencia a la división de la dosis en la información sobre el producto.

A fin de aumentar la concienciación de los profesionales sanitarios sobre el riesgo de errores de medicación y sus posibles consecuencias, se consideró que, en el caso de las formulaciones orales de metotrexato, deben elaborarse o actualizarse, si ya existen, materiales educativos para los profesionales sanitarios, con el fin de informarles de la posibilidad de que se produzca una sobredosis mortal por errores de medicación (EM), incluido el uso diario en lugar de una vez a la semana, resaltar la necesidad de informar a los pacientes y familiares/cuidadores sobre la administración una vez a la semana y facilitar información sobre la importancia de cumplimentar las recetas con instrucciones claras relativas a la administración una vez a la semana, indicando el día de la toma y sin utilizar abreviaturas. El material educativo también debe incluir un recordatorio para que el farmacéutico aconseje al paciente sobre la administración diaria accidental en lugar de una vez a la semana.

Además, el PRAC solicitó la elaboración de una tarjeta para el paciente que se introduzca o vaya sujeta en el acondicionamiento exterior. Esta tarjeta se consideró una herramienta necesaria para recordar a los pacientes que solo deben tomar el producto una vez a la semana, informar sobre los efectos adversos graves que pueden ser mortales, sobre los síntomas de sobredosis y las medidas que deben adoptarse en caso de que aparezcan síntomas, y recomendar a los pacientes que muestren la tarjeta y pongan sobre aviso de la pauta de administración una vez a la semana a los profesionales sanitarios que no estén familiarizados con su tratamiento con metotrexato (p. ej., al ingresar en el hospital, al cambiar de asistencia). El paciente deberá anotar en la tarjeta el día de la semana que debe tomar el tratamiento con metotrexato.

El riesgo de errores de medicación debidos a la administración diaria accidental en lugar de una vez a la semana es un riesgo identificado importante y todos los productos que contienen metotrexato para los que se precisen medidas adicionales de minimización del riesgo para abordar este riesgo (es decir, sustitución de frascos/tubos por blísteres, aplicación de material educativo y tarjeta para el paciente) deberán tener un plan de gestión de riesgos (PGR) en el que se describan todas las actividades de farmacovigilancia y las medidas de minimización del riesgo acordadas.

A fin de conocer mejor los motivos que dan lugar a errores de medicación y evitarlos debidamente, así como para respaldar la medición de la eficacia de las medidas de minimización del riesgo acordadas, se pide a todos los TAC que apliquen y utilicen un cuestionario de seguimiento específico, según lo acordado por el PRAC, en relación con todos los errores de medicación notificados con metotrexato que ocasionen una sobredosis.

También se acordó una comunicación directa con los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación, para informar a los profesionales sanitarios pertinentes de las nuevas recomendaciones y las medidas de minimización del riesgo acordadas.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metotrexato sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en las autorizaciones de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y otras medidas de minimización del riesgo.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metotrexato.
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados sobre los productos que contienen metotrexato en relación con el importante riesgo identificado de errores de medicación cuando el metotrexato destinado a utilizarse una vez a la semana se toma a diario por error, las causas primordiales de este riesgo y la eficacia de las medidas de minimización del riesgo implantadas. Esto incluye las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, así como las opiniones de los pacientes y los profesionales sanitarios.
- El PRAC investigó las causas primordiales del riesgo mencionado de errores de medicación y señaló que pueden producirse en todas las etapas del proceso de medicación.
- El PRAC señaló que se siguen notificando casos graves, potencialmente mortales y mortales de sobredosis por errores de medicación con medicamentos que contienen metotrexato y que las medidas de minimización del riesgo aplicadas no han sido suficientemente eficaces para evitar los errores de medicación, en especial, con las formulaciones orales de metotrexato.
- El PRAC concluyó que es necesario reforzar aún más las medidas actuales de minimización del riesgo añadiendo advertencias en la información sobre el producto y recordatorios visuales en el acondicionamiento exterior, intermedio y primario de los medicamentos que contienen metotrexato, tanto por vía oral como parenteral, que tengan al menos una indicación que requiera la administración una vez a la semana.
- Además, el PRAC recomendó también otras modificaciones en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen metotrexato que tengan al menos una indicación que requiera la administración una vez por semana, en concreto, indicar que solo los médicos con experiencia en el uso de medicamentos con metotrexato deben prescribirlos y que los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes o sus cuidadores puedan seguir la pauta de administración una vez por semana. Asimismo, ya no deberá recomendarse dividir la dosis en varias tomas.
- Teniendo en cuenta el número de administraciones diarias accidentales de formulaciones orales de metotrexato, el PRAC llegó a la conclusión de que, en relación con estos productos, deben elaborarse o actualizarse, en caso de que ya existan, materiales educativos dirigidos a los profesionales sanitarios, de conformidad con los elementos fundamentales acordados, así como una tarjeta de paciente que se entregará con el medicamento, a fin de aumentar la sensibilización a los riesgos. También se acordó que, para todas las formulaciones de metotrexato en comprimidos, los frascos y los tubos utilizados actualmente como acondicionamiento primario deben sustituirse por blísteres. Estas medidas de minimización del riesgo deben reflejarse en un plan de gestión de riesgos.

- También se acordó una comunicación directa con los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación.
- El PRAC acordó finalmente que deben utilizarse cuestionarios de seguimiento específicos en todos los casos de errores de medicación notificados con metotrexato que den lugar a una sobredosis.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metotrexato sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en las autorizaciones de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones aprobadas de la información sobre el producto y otras medidas de minimización del riesgo.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen metotrexato.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metotrexato sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto y en las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen metotrexato.