



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte



## **Methotrexat - Risiko der Überdosierung durch Anwendungsfehler**

Verfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG

82. Routinesitzung, 19. April 2018

# Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 (Richtlinie 2001/83/EG)

Überprüfung des Risikos von Dosierungsfehlern mit Methotrexat insbesondere aufgrund von täglicher anstatt einmal wöchentlicher Anwendung bei der Therapie entzündlicher Erkrankungen wie z.B. Rheuma und Psoriasis (orale und parenterale Darreichungsform)

# Methotrexat-Indikationen

Methotrexat-haltige Arzneimittel (orale und parenterale Darreichungsformen) sind in der EU für folgende Indikationsgebiete zugelassen:

1. zur Behandlung verschiedener entzündlicher Erkrankungen (wie z.B. rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn) – Niedrigdosistherapie mit einmal **wöchentlicher** Anwendung
2. zur Behandlung von Krebserkrankungen, z.B. akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – Hochdosistherapie meist bei **täglicher** Anwendung (Dosisberechnung über Körperoberfläche)

# Hintergrund (1)

- Risiko von Dosierungsfehlern aufgrund von täglicher Einnahme anstatt einmal wöchentlich - seit vielen Jahren für Methotrexat bekannt.
- Verschiedene Maßnahmen zur Risikominimierung wurden in den vergangenen Jahren jeweils national in den einzelnen EU Mitgliedstaaten (MS) als auch auf europäischer Ebene umgesetzt.

# Hintergrund (2)

## Bisherige Maßnahmen in DE

- **DE 2009 Schreiben an die Verbände und Informationsbrief auf der BfArM Homepage**

Änderungen der Produktinformation und Einführung eines gerahmten Warnhinweises:

*MTX in der Therapie von rheumatologischen oder dermatologischen Erkrankungen darf nur einmal wöchentlich eingenommen/angewendet werden*

- **2011/2012 Bewertungsbericht der Pharmakovigilanzgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP):**

Änderung der Produktinformation: *Arzneimittel darf nur einmal wöchentlich eingenommen werden und der verschreibende Arzt sollte den Wochentag auf der Verordnung vermerken*

Ergänzung auf äußerer Umhüllung/Behältnis für rheumatologische/dermatologische Indikationen: *<Name> einmal wöchentlich einnehmen*

Umsetzung in **DE** mit **Stufenplanbescheid** vom **13.07.2012**

# Aktuelle Situation

Im Rahmen der Bewertung von aktuellen periodischen Sicherheitsberichten (20 PSURs im Rahmen des PSUSA) hat sich gezeigt, dass es trotz der bisher eingeführten Maßnahmen, noch immer zu Überdosierungen mit z.T. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Todesfällen, bedingt durch Überdosierungen gekommen ist.

# Einleitung des Verfahrens nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Verfahrensschritt	Datum
Notifizierung durch ES	22. März 2018
Start des Verfahrens + Fragenliste (LoQ) Deutschland = Rapporteur Kroatien = CoRapporteur	13. April 2018
Antworten der Pharm. Unternehmer	23. August 2018
Re-start des Verfahrens	6. September 2018
Rapporteur/Co-Rapporteur Assessment Report an PRAC und CHMP	19. September 2018
diesbezügliche Kommentare	25. September 2018
Aktualisierter Rapporteur/Co-Rapporteur Assessment Report	28. September 2018
PRAC Empfehlung	Oktober 2018

# Risikobewertungsverfahren 2018:

## Fragen an die Zulassungsinhaber (LoQ)

- Übersicht zum Zulassungsstatus von MTX-haltigen AM und bisher implementierten Risikominimierungsmaßnahmen
- Auswertung aller Fallmeldungen aus Datenbanken (Eudravigilance, pharmazeutische Unternehmer), Ursachenanalyse (z.B. Verschreibungs-, Ausgabe- und Einnahmefehler) für Medikationsfehler
- Auswertung der entsprechenden Literatur
- Begründete Vorschläge für weitere Risikominimierungsmaßnahmen

Zusätzlich: Abfragen zu weiteren Datenquellen für Meldungen von Medikationsfehlern und bereits implementierten risikominimierenden Maßnahmen in den einzelnen MS.