

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Метотрексат е разрешен за употреба в Европейския съюз от 60-те години на XX век. Той е показан за лечение на ракови заболявания като остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и различни възпалителни състояния, включително ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориазис и псориаатичен артрит, и като стероидна, щадяща адювантна терапия при болест на Крон.

Всяка група показания има различна схема на приложение:

- за лечението на рак може да се използват различни схеми на приложение, включително ежедневна доза;
- за лечението на автоимунни заболявания, които изискват имunosупресивна терапия, като ревматоиден артрит, псориазис, болест на Крон и други автоимунни заболявания, се предписва като еднократна ниска доза веднъж седмично.

Продукти, съдържащи метотрексат, са разрешени във всички държави — членки на ЕС, и се предлагат като перорална или парентерална формула, или и двете фармацевтични формули.

Съобщава се за сериозни случаи на предозиране, понякога с летален изход, при пациенти поради непреднамереното дозиране на ежедневна вместо на седмична база, за показания, изискващи доза веднъж седмично. Въпреки че вече са въведени допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум, продължават да се получават съобщения.

Поради това на 22 март 2018 г. Испания задейства процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО на основание на свързани с фармакологичната бдителност данни и поиска от PRAC да оцени основните причини и въздействието на риска от лекарствени грешки върху съотношението полза/риск на пероралната формула на метотрексат, както и да даде препоръка дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

По време на пленарното си заседание през април 2018 г. PRAC постигна съгласие за разширяване на обхвата, така че да бъдат включени и парентералните формули на метотрексат с оглед на редица случаи, които се съобщават и за тези формули, и поради факта, че за голям брой случаи, съобщени като „неправилна схема на приложение на доза“ за метотрексат, начинът на приложение и фармацевтичната формула не са посочени.

На 11 юли 2019 г. PRAC прие препоръка, която след това се разгледа от CHMP в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

### Общо резюме на научната оценка на PRAC

Рисковете, свързани с неправилното използване на метотрексат всеки ден, вместо веднъж седмично, правят метотрексат едно от най-известните лекарства с висок риск, податливи на лекарствени грешки. Систематичният преглед от страна на Saedder и колеги (2014 г.)<sup>1</sup> показва, че 47 % от всички сериозни лекарствени грешки са причинени от само седем класа лекарства, като метотрексат е начело в списъка по процент на инциденти. Освен това от 74-те статии, които отговарят на критериите за включване в прегледа, 73 съдържат информация за сериозна нежелана реакция, причинена от свързана с метотрексат лекарствена грешка (установена в системата за съобщаване на нежелани събития на FDA). От началото на 1996 г., на Института за безопасни лекарствени практики (ISMP) са съобщени вредни или фатални грешки с ниска

<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.

перорална доза метотрексат, публикувани в над 50 от неговите информационни бюлетини, но въпреки това и въпреки многобройните мерки за свеждане на риска до минимум, метотрексат продължава да е обект на документирани сериозни лекарствени грешки (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

В ЕС/ЕИП въпреки въведените мерки за свеждане на риска до минимум, все още се наблюдават случаи на лекарствени грешки. С цел да се оценят основните причини и въздействието на риска от лекарствени грешки, дължащи се на непреднамерен прием на доза всеки ден, вместо веднъж седмично, PRAC разгледа анализите на случаите на непреднамерен прием на доза всеки ден, вместо веднъж седмично, на продукти, съдържащи метотрексат, включително съобщения без нежелани събития, за периода от 1 януари 2013 г. до 31 март 2018 г. от базата данни EudraVigilance, както и от данните, предоставени от ПРУ на продукти, съдържащи метотрексат, които включват анализи на съобщенията за лекарствени грешки от базите данни на фирмите за фармакологична бдителност и в литературата. Данните показват, че продължават да се съобщават сериозни, животозастрашаващи и летални случаи на предозиране, дължащи се на лекарствени грешки със съдържащи метотрексат лекарствени продукти, въпреки въведените мерки за свеждане на риска до минимум. Въпреки че за използване на метотрексат всеки ден, вместо веднъж седмично, се съобщава главно при перорални формули на дозиране при неонкологични показания — предимно при ревматоиден артрит и псориазис, такива случаи има и при парентерално приложение. При много съобщения за такава употреба не посочва начина на прилагане.

PRAC направи задълбочена оценка на спонтанно съобщени случаи през постмаркетинговия период и, макар че някои съответни данни не са предоставени във всички спонтанно съобщени постмаркетингови случаи, анализът на основната причина се подкрепя допълнително от оценката на данните от литературата, които предоставят по-подробно описание на случаите на лекарствени грешки с метотрексат. Обратната информация, получена от професионални организации в областта на здравеопазването, също предоставя допълнителна информация за основните причини за грешки.

Въз основа на наличните данни PRAC отбелязва, че горепосоченият риск от лекарствени грешки може да възникне на всички етапи от процеса на лечение — от предписването до приложението. Посочват се различни причини за появата на лекарствени грешки. Неяснотата, дължаща се на това, че продуктът е разрешен за употреба при различни показания с различни схеми на дозиране и липсата на ясни и видими предупреждения, че лекарственият продукт трябва да се прилага веднъж седмично, както и използването на опаковки с насипен продукт, се определят като основни причини за лекарствени грешки. Липсата на знания и яснота относно схемата на дозиране веднъж седмично при някои показания също се среща често и не се ограничава на ниво пациенти. Отбелязва се, че приемането в болница и прехвърлянето на грижите между институции и лекари също е основна причина за лошата комуникация или липсата на такава между пациент/лекар, лекар/лекар, лекар/медицинска сестра. Съобщава се и за грешки при отпускането на лекарството. Анализите на случаите показват, че популацията на пациентите в старческа възраст е по-предразположена към непреднамерена ежедневна употреба на метотрексат, като повече от половината от съобщенията се отнасят за популацията в старческа възраст (65 години или повече). Идентифицирани са и други подгрупи на пациенти с риск, като например пациенти с нарушена памет и когнитивни функции, пациенти с увреждания на зрението, пациенти, които се затрудняват да спазват писмени инструкции, пациенти, които разделят седмичната си перорална доза метотрексат, пациенти със съпътстващи заболявания и прием на съпътстващи лекарства.

---

<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.

В контекста на този преглед PRAC обсъди, като проведе консултации с пациенти и медицински специалисти, по какъв начин мерките за свеждане на риска до минимум, които вече са въведени, могат да бъдат допълнително засилени и дали следва да се въведат допълнителни мерки.

За да се повиши осведомеността и да се напомни на медицинските специалисти и пациентите за схемата на дозиране веднъж седмично, необходима за лечението на някои заболявания, от ПРУ на продукти, съдържащи метотрексат за перорална употреба при поне едно показание, което изисква дозировка веднъж седмично, бе поискано, като резултат от PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), да поставят видимо напомняне върху външната и първичната опаковка, за да се предупредят пациентите да приемат продукта веднъж седмично при тези показания, които изискват дозиране веднъж седмично. Отбелязва се, че са въведени много различни формулировки и стилове на предупрежденията — от много малко информация в черно от едната страна на опаковката до голяма информация, оградена с червена рамка, върху няколко страни на външната опаковка, включване на календар или място за отбелязване на деня на прием, както и различни текстове за предупреждението. С оглед на различията PRAC препоръчва по-голяма последователност при прилагането на тази мярка чрез определяне на ясни, кратки и недвусмислени предупреждения за външната и вътрешната опаковка на тези продукти. В допълнение, въпреки че броят на съобщените лекарствени грешки при парентерални формули е по-малък, отколкото при пероралните формули, рискът от лекарствена грешка чрез ежедневен прием/ежедневна употреба, а не веднъж седмично, се счита за общ проблем за всички продукти, съдържащи метотрексат, при поне едно показание, което изисква дозиране веднъж седмично. Поради тази причина PRAC е на мнение, че видимото напомняне, съгласувано за външната опаковка на пероралните формули на метотрексат, трябва да се прилага и върху външната опаковка на парентералните формули на метотрексат при поне едно показание, изискващо дозиране веднъж седмично, а по-краткото предупреждение, прието за първичната опаковка на пероралните формули, следва да се прилага върху междинната (когато е приложимо) и първичната опаковка на формулите за парентерално приложение. По подобен начин предупреждението в рамка в точка 4.2 от КХП, за което вече е съгласувано да бъде добавено към продуктовата информация за пероралните формули, като резултат от PSUSA, следва да се включи и в продуктовата информация за парентералните формули на метотрексат.

Лекарствени грешки се свързват и с използването на опаковки с насипен продукт. По-специално се съобщава, че опаковките с насипен продукт, като например бутилки или епруветки, не позволяват проследяване, т.е. лесно броене на останалите таблетки, което затруднява както пациентите, така и лицата, полагащи грижи, да забележат грешката. Освен това опаковката с насипен продукт крие риск от загуба на предупреждаващата информация при повторното опаковане, което например е обичайна практика в медицински центрове/болници. За да се справи с този проблем, PRAC препоръчва за всички формули на метотрексат таблетки опаковките с насипен продукт да се заменят с блистери. Като се има предвид, че такава замяна може да изисква редица технически промени и не трябва да излага на риск предлагането на формули на метотрексат в някои държави членки, PRAC се съгласи периодът на въвеждане да е до 4 години след приключването на тази процедура.

За да се сведе до минимум рискът от грешки при предписване, дължащи се на непознаване от страна на предписващото лице на схемата на дозиране веднъж седмично на метотрексат за лечение на автоимунни заболявания, PRAC е на мнение, че метотрексат трябва да се предписва само от лекари с опит в употребата на метотрексат и при пълно разбиране на рисковете от терапията с метотрексат. Препоръчва се актуализация на продуктовата информация по съответния начин за всички продукти, съдържащи метотрексат, с поне едно показание, изискващо схема на дозиране веднъж седмично. Освен това, като се има предвид, че схемата на дозиране на метотрексат веднъж седмично е от съществено значение, за да се избегнат грешки

при дозиране от пациентите или лицата, които полагат грижи за тях, и за придържане към тази специална схема на лечение, е необходима актуализация на продуктовата информация за продукти, съдържащи метотрексат, с поне едно показание, изискващо схема на дозиране веднъж седмично, за да се предупредят медицинските специалисти за ограничаване на пероралната употреба на метотрексат до пациенти/лица, полагащи грижи, които са в състояние да се придържат към схемата за дозиране веднъж седмично.

Разделянето на предписаната доза на множество приеми се съобщава като рисков фактор за лекарствена грешка и не може да се предоставят солидни доказателства в подкрепа на ефективността на тази схема или за определянето на групи пациенти, при които ползите от разделянето на дозата превишават риска от лекарствени грешки. Отбелязва се също, че в настоящите европейски насоки не се споменава възможността за разделяне на дозата. Като цяло се счита, че тази практика може да създаде по-голямо объркване и да доведе до повече лекарствени грешки, поради което не трябва да се препоръчва. Поради тази причина всяко позоваване на разделяне на дозата в продуктовата информация следва да бъде заличено.

За да се повиши осведомеността на медицинските специалисти за риска от лекарствени грешки и възможните последствия от тях, се счита, че за пероралните формули на метотрексат трябва да се разработят или актуализират, ако вече са въведени, образователни материали за медицинските специалисти, които да ги информират за възможността за предозиране с летален изход вследствие на лекарствени грешки, включително за употребата всеки ден, вместо веднъж седмично, да се подчертае необходимостта от информиране на пациентите и роднините/лицата, полагащи грижи, за дозирането веднъж седмично, както и да се предостави информация за важността на издаването на рецепти с ясни инструкции относно дозирането веднъж седмично, определен ден на прием, както и да не се използват съкращения. Образователните материали трябва също така да включват напомняне за фармацевта да консултира пациента относно непреднамереното дозиране на ежедневна вместо на седмична база.

Освен това PRAC поиска да се разработи карта за пациента, която да се постави във външната опаковка или да се прикрепи към нея. Тази карта се счита за необходим инструмент за напомняне на пациентите да приемат продукта само веднъж седмично, за информиране за сериозните нежелани ефекти, които могат да са фатални, за симптомите на предозиране и стъпките, които трябва да се предприемат, ако се появят симптоми, и да се препоръча на пациентите да показват картата си и да предупреждават всички медицински специалисти, които не са запознати с тяхното лечение с метотрексат, за тяхната схема на дозиране веднъж седмично (напр. при приемане в болница, промяна на грижите). Пациентът трябва да напише на картата деня от седмицата, в който трябва да се прилага лечение с метотрексат.

Рискът от лекарствени грешки, дължащи се на непреднамерено дозиране всеки ден, вместо веднъж седмично, е важен идентифициран риск и всички продукти, съдържащи метотрексат, за които са необходими допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум за справяне с този риск (т.е. замяна на бутилки/епруветки с блистери, въвеждане на образователни материали и карта на пациента), следва да имат план за управление на риска (ПУР), който да съдържа списък на всички съгласувани дейности, свързани с фармакологичната бдителност, и мерки за свеждане на риска до минимум.

За да натрупат допълнителни знания относно причините, водещи до лекарствени грешки, и да ги предотвратят по подходящ начин, както и за подкрепа на измерването на ефективността на съгласуваните мерки за свеждане на риска до минимум, всички ПРУ трябва да въведат и използват целенасочен въпросник за проследяване, както е съгласувано с PRAC, за всички лекарствени грешки, съобщени за метотрексат и водещи до предозиране.

Също така се постигна споразумение за пряка комуникация с медицинските специалисти заедно с план за комуникация, с цел информиране на съответните медицински специалисти за новите препоръки и съгласуваните мерки за свеждане на риска до минимум.

С оглед на горепосоченото Комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи метотрексат, остава благоприятно при договорените условия на разрешенията за употреба и като се имат предвид съгласуваните изменения на продуктовата информация и другите мерки за свеждане на риска до минимум.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи метотрексат;
- PRAC взе предвид съвкупността от данни, предоставени за продукти, съдържащи метотрексат, по отношение на важния идентифициран риск от лекарствени грешки, когато метотрексат, предназначен за употреба веднъж седмично, се приема по погрешка всеки ден, основните причини за този риск и ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум. Това включва писмените отговори, представени от притежателите на разрешения за употреба, както и мненията на пациентите и медицинските специалисти;
- PRAC проучи основните причини за горепосочения риск от лекарствени грешки и отбеляза, че те могат да се появят на всички етапи от процеса на вземане на лекарството;
- PRAC отбеляза, че продължава да се съобщава за тежки, животозастрашаващи и фатални случаи на предозирание поради лекарствени грешки с продукти, съдържащи метотрексат, и че въведените мерки за свеждане на риска до минимум не са достатъчно ефективни за предотвратяване на лекарствени грешки, по-специално при пероралните формули на метотрексат;
- PRAC заключи, че съществува необходимост от по-нататъшно засилване на настоящите мерки за свеждане на риска до минимум чрез добавяне на предупреждения в продуктовата информация и на видими напомняния върху външната, междинната и първичната опаковка на лекарствените продукти, съдържащи метотрексат, при поне едно показание, изискващо дозиране веднъж седмично, за пероралното и парентералното приложение;
- Освен това PRAC препоръчва другите промени в продуктовата информация на всички продукти, съдържащи метотрексат, при поне едно показание, което изисква дозиране веднъж седмично, да включат формулировката, че само лекари с опит в употребата на лекарства, съдържащи метотрексат, трябва да ги предписват, и че медицинските специалисти трябва да гарантират, че пациентите или лицата, полагащи грижи за тях, ще са в състояние да се придържат към схемата за дозиране веднъж седмично. Освен това вече не трябва да се препоръчва разделяне на дозата на няколко приема;
- Като се има предвид броят на съобщените случаи за непреднамерено ежедневно приложение на перорални формули на метотрексат, PRAC заключи, че за тези продукти следва да се разработят или актуализират, ако вече са въведени, образователни материали за медицинските специалисти в съответствие с основните съгласувани

елементи, както и да се предоставя карта за пациента заедно с лекарствения продукт, за да се повиши още повече осведомеността. Също така се постигна съгласие, че за всички формули на таблетки метотрексат, бутилките и епруветките, използвани понастоящем като първична опаковка, следва да бъдат заменени с блистери. Тези мерки за свеждане на риска до минимум трябва да се отразят в план за управление на риска.

- Освен това се постигна съгласие за пряка комуникация с медицински специалисти, както и за план за комуникация;
- Накрая PRAC постигна съгласие, че трябва да се използват целенасочени въпросници за проследяване за всички случаи на лекарствени грешки, съобщени за метотрексат и водещи до предозиране.

С оглед на горепосоченото Комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи метотрексат, остава благоприятно при договорените условия на разрешенията за употреба и като се имат предвид съгласуваните изменения на продуктовата информация и другите мерки за свеждане на риска до минимум.

В резултат на това Комитетът препоръчва условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи метотрексат, да бъдат изменени.

#### **Становище на CHMP**

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи метотрексат, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктовата информация и описаните по-горе условия.

Поради това CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи метотрексат.