

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Methotrexát je v Evropské unii povolen od 60. let 20. století. Je určen k léčbě nádorových onemocnění, jako je akutní lymfoblastická leukemie, a různých zánětlivých onemocnění, včetně revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriázy a psoriatické artritidy, a jako doplňková léčba šetřící steroidy v případě Crohnovy nemoci.

Jednotlivé skupiny indikací mají různé režimy dávkování:

- při léčbě nádorových onemocnění lze použít různé režimy dávkování, včetně podávání přípravku denně,
- při léčbě autoimunitních onemocnění, která vyžadují imunosupresivní léčbu, jako je revmatoidní artritida, psoriáza, Crohnova nemoc a další autoimunitní choroby, je předepisována jednorázová nízká dávka jednou týdně.

Přípravky obsahující methotrexát jsou povoleny ve všech členských státech EU a k dispozici je buď perorální, či parenterální forma, nebo obě formy přípravku.

U pacientů, kteří v případě indikací vyžadujících podávání jednou týdně užívají daný přípravek nedopatřením denně, a nikoli týdně, byly zaznamenány závažné případy předávkování, někdy smrtelné. I přesto, že již byla zavedena další opatření k minimalizaci rizik, dále docházelo k hlášení podobných případů.

Španělsko proto dne 22. března 2018 zahájilo na základě farmakovigilančních údajů přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor PRAC o posouzení hlavních příčin a dopadu rizika chyb v medikaci na poměr přínosů a rizik perorální formy methotrexátu a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC během svého plenárního zasedání v dubnu 2018 dále schválil rozšíření působnosti rovněž na parenterální formy methotrexátu s ohledem na řadu případů nahlášených i v případě těchto forem a z toho důvodu, že u vysokého počtu případů nahlášených jako „nesprávný režim dávkování“ methotrexátu nebyly způsob podání přípravku a léková forma specifikovány.

Výbor PRAC dne 11. července 2019 přijal doporučení, které následně posoudil výbor CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

V důsledku rizik spojených s nevhodným užíváním methotrexátu jednou denně namísto jednou týdně je methotrexát jeden z nejznámějších léčivých přípravků s vysokým rizikem chyb v medikaci. Saedder a kol. (2014)<sup>1</sup> v rámci systematického přezkumu zjistili, že 47 % všech závažných chyb v medikaci způsobilo pouze sedm tříd léčivých přípravků, přičemž methotrexát je nejvíce zastoupen, pokud jde o procentní podíl případů. Kromě toho ze 74 článků, které splňovaly kritéria pro zařazení do přezkumu, jich 73 obsahovalo informace o závažném nežádoucím účinku způsobeném chybou v medikaci související s methotrexátem (zjištěno v systému pro hlášení nežádoucích účinků úřadu FDA). Od začátku roku 1996 byla škodlivá či fatální pochybení u nízké perorální dávky methotrexátu hlášena Institutu pro bezpečné používání léčivých přípravků (ISMP) a zveřejněna ve více než 50 jeho informačních zpravodajích, ale navzdory tomu i četným opatřením k minimalizaci rizik je methotrexát i nadále předmětem doložených závažných chyb v medikaci (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

<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.

<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.

V EU/EHP dochází i přes zavedená opatření k minimalizaci rizik stále k chybám v medikaci. Za účelem posouzení hlavních příčin a dopadu rizika chyb v medikaci z důvodu nechtěného podávání přípravku jednou denně namísto jednou týdně výbor PRAC zohlednil analýzy kazuistik týkajících se nechtěného denního užívání namísto týdenního u přípravků obsahujících methotrexát, včetně hlášení bez nežádoucích účinků z období od 1. ledna 2013 do 31. března 2018 z databáze EudraVigilance a rovněž z údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících methotrexát, které zahrnovaly analýzy kazuistik týkajících se chyb v medikaci, jež pocházejí z farmakovigilančních databází společností a z literatury. Z údajů je patrné, že u léčivých přípravků obsahujících methotrexát jsou i nadále hlášeny závažné, život ohrožující a smrtelné případy předávkování z důvodu chyb v medikaci, a to i přes zavedená opatření k minimalizaci rizik. Ačkoli užívání methotrexátu jednou denně namísto jednou týdně bylo hlášeno zejména v případech perorálních lékových forem u neoncologických indikací, převážně u revmatoidní artritidy a psoriázy, případy takového užívání se vyskytly rovněž u parenterálních forem, a rovněž byla hlášena řada případů, kdy cesta podání nebyla specifikována.

Výbor PRAC provedl rozsáhlé posouzení spontánně hlášených případů po uvedení přípravku na trh, a přestože je možné, že některé relevantní údaje nebyly poskytnuty ve všech spontánně hlášených případech po uvedení přípravku na trh, analýza hlavních příčin byla dále podložena posouzením údajů z literatury, jež poskytly podrobnější popis případů chyb v medikaci v souvislosti s methotrexátem. K dalšímu pochopení hlavních příčin chyb rovněž přispěla zpětná vazba od zdravotnických organizací.

Na základě dostupných údajů výbor PRAC konstatoval, že výše zmíněné riziko chyb v medikaci může nastat ve všech fázích procesu medikace, od předepsání až po podání léčivého přípravku. Byly zjištěny různé příčiny chyb v medikaci. Jako hlavní příčiny chyb v medikaci byly identifikovány: nejednoznačnost způsobená tím, že přípravek byl povolen u různých indikací s různým režimem dávkování a na obalu nebyla uvedena jasná a viditelná upozornění ohledně režimu podávání přípravku jednou týdně; a používání velkoobjemových balení. Častým důvodem, který se netýkal pouze pacientů, byl rovněž nedostatek znalostí a nedostatečná jasnost, pokud jde o týdenní režim dávkování u některých indikací. Jako hlavní příčiny byly konstatovány také hospitalizace a předání péče o pacienty mezi zdravotnickými zařízeními a lékaři, a to z důvodu špatné nebo nedostatečné komunikace mezi pacientem a lékařem, mezi dvěma lékaři nebo mezi lékařem a zdravotní sestrou. Hlášeny byly i chyby při výdeji. Z analýz kazuistik vyplývá, že starší pacienti jsou k nechtěnému, dennímu užívání methotrexátu náchylnější, jelikož více než polovina nahlášených případů se týká starší populace (65 a více let). Byly identifikovány i další rizikové podskupiny pacientů, jako například pacienti s poruchami paměti a kognitivních funkcí, pacienti s vadou zraku, pacienti, kteří mají problémy s dodržováním písemných pokynů, pacienti, kteří si rozdělují svou týdenní perorální dávku methotrexátu, nebo pacienti s komorbiditami a komedikacemi.

V souvislosti s uvedeným přezkumem výbor PRAC konzultoval pacienty a zdravotnické pracovníky ohledně toho, jak lze dále posílit již zavedená opatření k minimalizaci rizik a zda by měla být zavedena další opatření.

Držitelé rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících methotrexát k perorálnímu podání s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně byli v návaznosti na výsledky hodnocení PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) požádáni, aby s cílem zvýšit povědomí a připomenout zdravotnickým pracovníkům a pacientům týdenní režim dávkování vyžadovaný k léčbě některých onemocnění umístili na vnější a vnitřní obal vizuální upozornění pro pacienty, že v případě indikací vyžadujících podávání přípravku jednou týdně mají přípravek užívat jednou týdně. Bylo konstatováno, že se používá mnoho různých znění a stylů upozornění, od informací uvedených velmi malým černým písmem na jedné straně obalu po červeně orámované informace uvedené velkým písmem na několika stranách vnějšího obalu, s kalendářem nebo místem pro označení dne, kdy se má přípravek užívat, a upozornění mají různá znění. Vzhledem k těmto rozdílům výbor PRAC doporučil větší jednotnost při

uplatňování opatření tím, že se stanoví jasná, stručná a jednoznačná upozornění, která mají být uvedena na vnějším i vnitřním obalu přípravků. Kromě toho, přestože byl počet případů hlášení chyb v medikaci u parenterálních přípravků nižší než v případě perorálních přípravků, riziko chyby v medikaci, pokud jde o užívání přípravku jednou denně namísto jednou týdně, se považuje za obecný problém u všech přípravků obsahujících methotrexát s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně. Výbor PRAC byl tudíž toho názoru, že vizuální upozornění schválené pro vnější obal perorálních forem methotrexátu by mělo být umístěno rovněž na vnějším obalu parenterálních forem methotrexátu s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně a že kratší upozornění schválené pro vnitřní obal perorálních přípravků by mělo být umístěno i na meziobalu (je-li to relevantní) a na vnitřním obalu parenterálních přípravků. Podobně i zarámované upozornění v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku, jehož doplnění do informací o přípravku u perorálních lékových forem již bylo schváleno v návaznosti na výsledky hodnocení PSUSA, by mělo být zahrnuto i v informacích o přípravku u parenterálních forem methotrexátu.

Chyby v medikaci byly spojeny také s používáním velkoobjemových balení. Zejména bylo hlášeno, že velkoobjemová balení, jako jsou lahvičky nebo tuby, neumožňují kontrolovat, tj. snadno počítat, zbývající tablety, a pro pacienty i osoby, které je ošetřují, je obtížné všimnout si chyby. Velkoobjemová balení s sebou navíc nesou riziko, že se při přebalování přípravku, což je kupříkladu běžnou praxí ve zdravotních střediscích a nemocnicích, upozornění ztratí. S cílem vyřešit tento problém výbor PRAC doporučil, aby u všech tabletových lékových forem methotrexátu byla velkoobjemová balení, jako jsou lahvičky nebo tuby, nahrazena blistry. Vzhledem k tomu, že to může vyžadovat několik technických změn, přičemž nesmí být ohrožena dostupnost přípravků obsahujících methotrexát v některých členských státech, výbor PRAC schválil, že toto opatření má být provedeno do čtyř let po dokončení tohoto postupu.

Výbor PRAC byl toho názoru, že za účelem minimalizace rizika chyb při předepisování, kdy předepisující lékař neví, že k léčbě autoimunitních onemocnění se methotrexát podává jednou týdně, by methotrexát měl být předepisován pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s používáním methotrexátu a plně rozumí rizikům léčby methotrexátem. V souladu s tím bylo doporučeno aktualizovat informace o přípravku u všech přípravků obsahujících methotrexát s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně. Jelikož pochopení týdenního režimu dávkování methotrexátu má zásadní význam pro zamezení chybám při dávkování ze strany pacientů nebo osob, které je ošetřují, a pro dodržování tohoto zvláštního léčebného režimu, byla navíc aktualizace informací o přípravku u přípravků, které obsahují methotrexát s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně, považována za nezbytnou k upozornění zdravotnických pracovníků na to, že mají omezit perorální užívání methotrexátu na pacienty/ošetřovatele, kteří jsou schopni dodržovat podávání dávky jednou týdně.

Jako rizikový faktor pro chybu v medikaci bylo hlášeno rozdělení předepsané dávky na více dávek. Nelze předložit žádné spolehlivé důkazy na podporu účinnosti tohoto režimu nebo k určení skupin pacientů, u nichž by přínosy rozdělení dávky převýšily riziko chyb v medikaci. Rovněž bylo konstatováno, že stávající evropské pokyny se o možnosti rozdělení dávky nezmiňují. Obecně se usuzuje, že rozdělení dávky může způsobit ještě větší zmatek a může vést k dalším chybám v medikaci, a tudíž by se nemělo doporučovat. Jakoukoli zmínku o rozdělení dávky v informacích o přípravku je tedy třeba vymazat.

Dospělo se k závěru, že za účelem zvýšení povědomí zdravotnických pracovníků o riziku chyb v medikaci a jejich případných následcích by v případě perorálních forem methotrexátu měly být vypracovány nebo, pokud již existují, aktualizovány edukační materiály pro zdravotnické pracovníky, které je budou informovat o možnosti smrtelného předávkování z důvodu chyb v medikaci, včetně užívání přípravku jednou denně namísto jednou týdně, poukáží na nutnost informovat pacienty a příbuzné / ošetřující osoby o podávání přípravku jednou týdně a informují je o tom, že je důležité

v předpisu jasně uvést, že přípravek se má podávat jednou týdně, a stanovený den pro užívání přípravku a nepoužívat zkratky. Edukační materiály by měly zahrnovat také upozornění pro lékárníka, že má pacienta upozornit na riziko nechtěného užívání dávky jednou denně namísto jednou týdně.

Výbor PRAC navíc požadoval vypracování kartičky pacienta, která bude vložena do vnějšího obalu nebo k němu bude připevněna. Tato kartička byla považována za nezbytnou k připomenutí pacientům, že mají přípravek užívat pouze jednou týdně, jejich informování o závažných nežádoucích účincích, které mohou být smrtelné, o příznacích předávkování a o krocích, které je třeba učinit, pokud se tyto příznaky vyskytnou, a k doporučení, aby tuto kartičku ukázali všem zdravotnickým pracovníkům, kteří nejsou obeznámeni s jejich léčbou methotrexátem, a upozornili je na týdenní režim dávkování (např. při hospitalizaci či změně péče). Pacient by si měl na kartičku napsat den v týdnu, kdy má methotrexát užívat.

Riziko chyb v medikaci z důvodu nechtěného užívání dávky jednou denně namísto jednou týdně je významným zjištěným rizikem a pro všechny přípravky obsahující methotrexát, v souvislosti s nimiž jsou požadována další opatření k minimalizaci rizik, která mají toto riziko řešit (tj. nahrazení lahviček a tub blistery, zavedení edukačních materiálů a kartičky pacienta), by měl existovat plán řízení rizik uvádějící všechny dohodnuté farmakovigilanční činnosti a opatření k minimalizaci rizik.

Za účelem získání dalších poznatků o důvodech vedoucích k chybám v medikaci a náležitému zamezení těmto chybám a rovněž na podporu vyhodnocení účinnosti stanovených opatření k minimalizaci rizik jsou všichni držitelé rozhodnutí o registraci přípravků vyzýváni, aby zavedli a používali cílený kontrolní dotazník schválený výborem PRAC u všech chyb v medikaci hlášených v souvislosti s methotrexátem a vedoucích k předávkování.

Dále bylo schváleno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace za účelem informování příslušných zdravotnických pracovníků o nových doporučeních a stanovených opatřeních k minimalizaci rizik.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících methotrexát zůstává příznivý za předpokladu splnění stanovených podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku a dalším opatřením k minimalizaci rizik.

## **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující methotrexát,
- výbor PRAC zohlednil všechny předložené údaje o přípravcích obsahujících methotrexát s ohledem na významné zjištěné riziko chyb v medikaci, kdy methotrexát určený k užívání jednou týdně je omylem užíván jednou denně, hlavní příčiny tohoto rizika a účinnost zavedených opatření k minimalizaci rizik. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené písemně držiteli rozhodnutí o registraci i názory pacientů a zdravotnických pracovníků,
- výbor PRAC zjišťoval hlavní příčiny výše uvedeného rizika chyb v medikaci a konstatoval, že se mohou vyskytnout ve všech fázích procesu medikace,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že závažné, život ohrožující a smrtelné případy předávkování z důvodu chyb v medikaci jsou u léčivých přípravků obsahujících methotrexát i nadále hlášeny a že zavedená opatření k minimalizaci rizik nejsou dostatečně účinná, aby zamezila chybám v medikaci, zvláště u perorálních forem methotrexátu,

- výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba dále posílit stávající opatření k minimalizaci rizik tím, že se doplní upozornění do informací o přípravku a vizuální upozornění na vnější obal, meziobal a vnitřní obal léčivých přípravků obsahujících methotrexát s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně, a to jak u přípravků k perorálnímu, tak parenterálnímu podání,
- výbor PRAC navíc doporučil i další změny informací o přípravku u všech léčivých přípravků obsahujících methotrexát s alespoň jednou indikací vyžadující podávání přípravku jednou týdně, aby tyto informace uváděly, že léčivé přípravky obsahující methotrexát by měli předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s jejich používáním, a že zdravotničtí pracovníci by měli zajistit, že pacienti nebo osoby, které je ošetřují, budou schopni dodržovat týdenní režim dávkování. Mimoto by se již nemělo doporučovat rozdělení dávek na více dávek,
- vzhledem k počtu nahlášených případů nechtěného užívání perorálních forem methotrexátu jednou denně dospěl výbor PRAC k závěru, že by v souvislosti s těmito přípravky měly být vypracovány nebo, pokud již existují, aktualizovány edukační materiály pro zdravotnické pracovníky v souladu se schválenými klíčovými prvky a za účelem dalšího zvýšení informovanosti by rovněž měla být spolu s léčivým přípravkem poskytována kartička pacienta. Také bylo schváleno, že u všech tabletových lékových forem methotrexátu by lahvičky a tuby, které jsou v současné době používány jako vnitřní obal, měly být nahrazeny blistry. Tato opatření k minimalizaci rizik je třeba zohlednit v plánu řízení rizik,
- schváleno bylo také přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům a plán komunikace,
- výbor PRAC se také shodl na tom, že by cílené kontrolní dotazníky měly být používány u všech chyb v medikaci nahlášených v souvislosti s methotrexátem, které mají za následek předávkování.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících methotrexát zůstává příznivý za předpokladu splnění stanovených podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku a dalším opatřením k minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících methotrexát.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících methotrexát za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující methotrexát.