

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Methotrexat ist in der Europäischen Union seit den 1960er Jahren zugelassen. Es ist angezeigt zur Behandlung von Krebserkrankungen wie akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis sowie als Steroid-sparende adjuvante Therapie bei Morbus Crohn.

Jede Gruppe von Indikationen hat ein unterschiedliches Anwendungsschema:

- Zur Behandlung von Krebserkrankungen können verschiedene Anwendungsschemata angewendet werden, einschließlich täglicher Gabe.
- Zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, die eine immunsuppressive Therapie erfordern, wie z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn und andere Autoimmunerkrankungen, ist eine einmal wöchentliche Gabe als niedrige Einzeldosis vorgesehen.

Methotrexathaltige Arzneimittel sind in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen, es sind entweder orale oder parenterale oder beide Darreichungsformen erhältlich.

Es wurden schwerwiegende Fälle von Überdosierungen, mitunter mit tödlichem Verlauf, bei Patienten gemeldet, die das Arzneimittel in Indikationen, die eine wöchentliche Gabe erfordern, versehentlich täglich statt wöchentlich erhalten haben. Obwohl bereits zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt wurden, gehen weiterhin Meldungen ein.

Daher leitete Spanien am 22. März 2018 ein Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, die Ursachen und Auswirkungen des Risikos von Medikationsfehlern auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen Darreichungsform von Methotrexat zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Bei seiner Plenarsitzung im April 2018 hat sich der PRAC ferner darauf geeinigt, den Anwendungsbereich auch auf parenterale Darreichungsformen von Methotrexat auszudehnen. Grund hierfür waren eine Reihe von Fällen, die auch mit parenteralen Darreichungsformen berichtet wurden, und aufgrund der Tatsache, dass für eine große Anzahl von Fällen, bei denen „fehlerhaftes Dosierungsschema“ im Zusammenhang mit Methotrexat gemeldet wurde, der Verabreichungsweg und die Darreichungsform nicht näher angegeben worden waren.

Der PRAC verabschiedete am 11. Juli 2019 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

## Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Die Risiken, die mit der unsachgemäßen Anwendung von Methotrexat täglich statt wöchentlich verbunden sind, machen Methotrexat zu einem der bekanntesten Hochrisiko-Arzneimittel die zu Medikationsfehlern führen. Eine systematische Übersichtsarbeit von Saedder und Kollegen (2014)<sup>1</sup> zeigte, dass 47 % aller schwerwiegenden Medikationsfehler durch nur sieben Arzneimittelklassen verursacht werden, wobei Methotrexat im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Fälle die Liste anführt. Darüber hinaus enthielten 73 von den 74 Artikeln, die die Einschlusskriterien der Übersichtsarbeit erfüllten, Informationen über eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion die durch einen Medikationsfehler im Zusammenhang mit Methotrexat verursacht wurde (gefunden im System für die Meldung unerwünschter Ereignisse der FDA). Seit Anfang 1996 werden dem Institute for Safe

<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.

Medication Practices (ISMP) gesundheitsschädliche oder tödliche Fehler mit gering dosiertem oralem Methotrexat gemeldet und wurden in mehr als 50 seiner Newsletter veröffentlicht; trotz dieser Tatsache und zahlreicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist Methotrexat weiterhin Gegenstand dokumentierter schwerwiegender Medikationsfehler (Grissinger, 2018 <sup>2</sup>).

In der EU/im EWR treten trotz der bereits vorhandenen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin Medikationsfehler auf. Um die Ursachen und die Auswirkungen des Risikos von Medikationsfehlern aufgrund einer versehentlich täglichen anstatt wöchentlichen Anwendung zu bewerten, berücksichtigte der PRAC die Analysen von Fallberichten mit versehentlich täglicher anstatt wöchentlicher Anwendung methotrexathaltiger Arzneimittel, einschließlich der Berichte ohne unerwünschte Ereignisse, für den Zeitraum 1. Januar 2013 bis 31. März 2018 aus der EudraVigilance-Datenbank sowie aus Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen methotrexathaltiger Arzneimittel vorgelegt wurden, eingeschlossen Analysen der Medikationsfehler-Fallberichte aus den Pharmakovigilanz-Datenbanken der Unternehmen sowie der Literatur. Die Daten zeigten, dass trotz der eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin schwere, lebensbedrohliche und tödliche Fälle von Überdosierungen aufgrund von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit methotrexathaltigen Arzneimitteln gemeldet werden. Zwar wurde die tägliche anstatt wöchentliche Anwendung von Methotrexat vorwiegend im Zusammenhang mit den oralen Darreichungsformen bei nicht-onkologischen Indikationen (überwiegend rheumatoide Arthritis und Psoriasis) gemeldet, jedoch gab es auch Fälle bei Anwendung parenteraler Darreichungsformen sowie viele Berichte, in denen die Art der Anwendung nicht angegeben worden ist.

Vom PRAC wurde eine umfassende Bewertung von Spontanmeldungen von Fällen nach der Markteinführung durchgeführt. Und obwohl möglicherweise einige relevante Daten nicht in allen Spontanmeldungen von Fällen nach der Markteinführung berichtet wurden, wurde die Ursachenanalyse durch die Bewertung der Daten aus der Literatur, die eine ausführlichere Beschreibung der Fälle von Methotrexat-Medikationsfehlern lieferten, weiter untermauert. Darüber hinaus lieferten die eingegangenen Rückmeldungen von medizinischen Fachgesellschaften weitere Einblicke in die Fehlerursachen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten stellte der PRAC fest, dass das vorstehend genannte Risiko für Medikationsfehler in allen Phasen des Medikationsprozesses auftreten kann, und zwar von der Verschreibung bis zur Anwendung. Es wurden verschiedene Gründe für das Auftreten von Medikationsfehlern identifiziert. Die mangelnde Eindeutigkeit, da das Arzneimittel in verschiedenen Indikationen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata und fehlenden eindeutigen und sichtbaren Warnhinweisen auf der Verpackung, die auf das einmal wöchentliche Dosierungsschema hinweisen, zugelassen ist, und die Verwendung von nicht-abgeteilten größeren Behältnissen wurden als Ursachen für Medikationsfehler identifiziert. Mangelnde Kenntnisse und Unklarheiten bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas bei manchen Indikationen waren ebenfalls ein wiederkehrendes Merkmal und nicht auf die Patientenebene beschränkt. Eine Einweisung ins Krankenhaus und Wechsel in der Pflege, zwischen Einrichtungen und Ärzten wurden ebenfalls als Ursache festgestellt, und zwar aufgrund mangelnder oder fehlender Kommunikation zwischen Patient und Arzt, zwischen Arzt und Arzt oder zwischen Arzt und Pflegekraft. Fehler bei der Arzneimittelabgabe wurden ebenfalls gemeldet. Die Analysen von Fallberichten zeigten, dass die ältere Patientenpopulation stärker für die unbeabsichtigte tägliche Anwendung von Methotrexat prädisponiert war, mehr als die Hälfte der Fälle betraf ältere Patienten (65 oder älter). Es wurden darüber hinaus weitere gefährdete Patienten-Subgruppen identifiziert, wie z. B. Patienten mit Gedächtnisstörungen und eingeschränkten kognitiven Funktionen, Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen, Patienten, die Schwierigkeiten mit der Einhaltung

---

<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.

schriftlicher Anweisungen haben, Patienten, die ihre wöchentliche orale Methotrexat-Dosis aufteilen und Patienten mit Begleiterkrankungen und Komedikationen.

Im Rahmen dieser Überprüfung erörterte der PRAC in Konsultation mit Patienten und Angehörigen der Heilberufe, wie die bereits bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung weiter ausgebaut werden könnten und ob weitere Maßnahmen eingeführt werden sollten.

Um die Aufmerksamkeit zu erhöhen und die Angehörigen der Heilberufe und die Patienten an das für die Behandlung bestimmter Erkrankungen erforderliche wöchentliche Dosierungsschema zu erinnern, wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für orale methotrexathaltige Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Gabe erfordert, als Ergebnis des PSUSA Verfahrens (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) ersucht, einen visuellen Warnhinweis auf der äußeren Umhüllung und dem Behältnis anzubringen. Damit werden Patienten für Indikationen, die eine einmal wöchentliche Anwendung erfordern, warnend darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel einmal pro Woche anzuwenden ist. Es wurde festgestellt, dass viele verschiedene Wortlaute und Warnhinweis-Stile umgesetzt wurden, von sehr kleinen Informationen auf einer Seite der Verpackung in Schwarz bis hin zu großen, rot eingerahmten Informationen auf mehreren Seiten der äußeren Umhüllung, der Aufnahme eines Kalenders oder einer Stelle zur Markierung des Anwendungstages, sowie unterschiedliche Wortlaute des Warnhinweises. Angesichts der Unterschiede empfahl der PRAC mehr Einheitlichkeit bei der Umsetzung dieser Maßnahme, indem klare, kurzgefasste und eindeutige Warnhinweise für die äußere und innere Verpackung dieser Arzneimittel definiert wurden.

Zusätzlich wird das Risiko von Medikationsfehlern durch tägliche anstatt einmal wöchentliche Einnahme/Anwendung als allgemeines Problem für alle methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Gabe erfordert, angesehen, obwohl die Anzahl der Fälle, die Medikationsfehler mit parenteralen Darreichungsformen meldeten, niedriger war als bei den oralen Darreichungsformen. Daher war der PRAC der Ansicht, dass der für die äußere Umhüllung der oralen Darreichungsformen von Methotrexat vereinbarte visuelle Hinweis auch auf der äußeren Umhüllung der parenteralen Darreichungsformen von Methotrexat mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Gabe erfordert, zu implementieren ist. Zusätzlich ist der für das Behältnis der oralen Darreichungsform vereinbarte kürzere Warnhinweis auch auf der Zwischenverpackung (falls zutreffend) und dem Behältnis der parenteralen Darreichungsformen zu implementieren. Gleichermaßen sollte der eingerahmte Warnhinweis in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der bereits gemäß Vereinbarung im Ergebnis des PSUSA in die Produktinformation der oralen Darreichungsformen aufzunehmen ist, auch in der Produktinformation der parenteralen Methotrexat-Darreichungsformen enthalten sein.

Medikationsfehler standen außerdem im Zusammenhang mit der Verwendung von nicht-abgeteilten größeren Behältnissen. Insbesondere wurde berichtet, dass Behältnisse, wie Flaschen oder Rührchen, keine Nachverfolgung, i.S. von Nachzählen der verbliebenen Tabletten, ermöglichen, was es sowohl für Patienten als auch für Pflegekräfte schwierig macht, den Fehler zu bemerken. Darüber hinaus bergen nicht-abgeteilte größere Behältnisse das Risiko, dass beim Umpacken, wie es z. B. in medizinischen Zentren/Krankenhäusern übliche Praxis ist, Warnhinweis-Informationen verloren gehen. Um diesem Problem Rechnung zu tragen, empfahl der PRAC, für alle Darreichungsformen von Methotrexat als Tabletten nicht-abgeteilte größere Behältnisse wie z. B. Flaschen oder Rührchen durch Blisterpackungen zu ersetzen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass ein solcher Austausch unter Umständen mehrere technische Änderungen erfordert, und um die Verfügbarkeit von Methotrexat-Darreichungsformen in einigen Mitgliedstaaten nicht zu gefährden, stimmte der PRAC einer Umsetzungsfrist von bis zu vier Jahren nach Abschluss dieses Verfahrens zu.

Um das Risiko von Verschreibungsfehlern aufgrund mangelnder Kenntnisse des verschreibenden Arztes bezüglich des wöchentlichen Dosierungsschemas von Methotrexat zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu minimieren, war der PRAC der Ansicht, dass Methotrexat nur von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Methotrexat und einem vollständigen Verständnis der Risiken einer Methotrexat-Therapie verschrieben werden sollte. Eine Aktualisierung der Produktinformation aller methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die ein einmal wöchentliches Dosierungsschema erfordert, wurde entsprechend empfohlen. Da ein Verständnis für das einmal wöchentliche Dosierungsschema von Methotrexat darüber hinaus zur Vermeidung von Dosierungsfehlern durch die Patienten oder ihre Pflegekraft sowie für die Einhaltung dieses besonderen Behandlungsschemas wesentlich ist, wurde eine Aktualisierung der Produktinformation von methotrexathaltigen Arzneimitteln mit mindestens einer Indikation, die ein einmal wöchentliches Dosierungsschema erfordert, als notwendig angesehen, um Angehörige der Heilberufe warnend darauf hinzuweisen, die Anwendung von oralem Methotrexat auf die Patienten zu beschränken bei denen die Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Dosierungsschema zu befolgen.

Die Aufteilung der verschriebenen Dosis auf mehrere Einnahmen wurde als Risikofaktor für Medikationsfehler gemeldet, und es konnte keine belastbare Evidenz vorgelegt werden, die die Wirksamkeit dieses Schemas belegt oder zur Identifizierung von Patientengruppen, bei denen der Nutzen einer Aufteilung der Dosis gegenüber dem Risiko von Medikationsfehlern überwiegen würde. Es wurde außerdem besonders erwähnt, dass aktuelle europäische Richtlinien die Möglichkeit einer Aufteilung der Dosis nicht vorsehen. Insgesamt gelangte man zu dem Schluss, dass eine derartige Praxis zu mehr Verwirrung und mehr Medikationsfehlern führen kann und daher nicht empfohlen werden sollte. Jeder Hinweis auf eine Aufteilung der Dosis in der Produktinformation ist daher zu entfernen.

Um die Aufmerksamkeit der Angehörigen der Heilberufe für das Risiko von Medikationsfehlern und deren mögliche Folgen zu erhöhen, gelangte man zu dem Schluss, dass für methotrexathaltige orale Darreichungsformen Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe auszuarbeiten bzw., falls bereits vorhanden, zu aktualisieren ist. Dieses soll über die Möglichkeit einer tödlichen Überdosierung aufgrund von Medikationsfehlern, einschließlich der täglichen anstatt einmal wöchentlichen Anwendung, informieren, auf die Notwendigkeit hinweisen Patienten und Angehörige bzw. Pflegekräfte über die einmal wöchentliche Gabe eingehend zu informieren, und Informationen darüber enthalten, wie wichtig beim Ausfüllen der Rezepte klare Anweisungen über die einmal wöchentliche Gabe, ein definierter Einnahmetag sowie die Vermeidung von Abkürzungen sind. Das Schulungsmaterial sollte ferner eine Erinnerung für den Apotheker enthalten, den Patienten über die versehentliche tägliche anstatt einmal wöchentliche Gabe eingehend zu informieren.

Darüber hinaus forderte der PRAC die Ausarbeitung eines Patientenausweises, der innerhalb der Verpackung oder außerhalb in fester Verbindung mit der Umverpackung anzubringen ist. Dieser Ausweis wurde als notwendiges Instrument angesehen, um Patienten daran zu erinnern, das Arzneimittel nur einmal wöchentlich anzuwenden, und um über schwerwiegende, mitunter tödlich verlaufende Nebenwirkungen, die Symptome einer Überdosierung, und die bei auftretenden Symptomen zu ergreifenden Schritte zu informieren. Die Patienten sollen außerdem darauf hingewiesen werden den Ausweis allen Angehörigen der Heilberufe, die nicht mit der Methotrexat-Behandlung der Patienten vertraut sind, vorzuzeigen und diese auf ihr einmal wöchentliches Dosierungsschema aufmerksam zu machen (z. B. bei Einweisung ins Krankenhaus oder bei Wechsel der Pflegekräfte). Der Wochentag, an dem die Methotrexat-Behandlung anzuwenden ist, sollte vom Patienten auf den Ausweis geschrieben werden.

Das Risiko von Medikationsfehlern aufgrund einer versehentlichen täglichen anstatt einmal wöchentlichen Anwendung ist ein wichtiges identifiziertes Risiko. Alle methotrexathaltigen Arzneimittel

für die zusätzliche risikominimierende Maßnahmen notwendig sind (d. h. Ersetzen von Flaschen/Röhrchen durch Blister, Implementierung von Schulungsmaterialien und Patientenausweis), sollten einen Risikomanagementplan (RMP) haben, der alle vereinbarten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung aufführt.

Um weitere Erkenntnisse über die Ursachen für Medikationsfehler gewinnen und diesen angemessen vorzubeugen zu können, und zur Unterstützung der Überprüfung der Effektivität der vereinbarten risikominimierenden Maßnahmen, sind alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert einen vom PRAC zugestimmten „Follow-up“ Fragebogen für die gezielte Nachverfolgung aller mit Methotrexat gemeldeten Medikationsfehler, die zu einer Überdosierung führten, zu implementieren und zu verwenden.

Es wurde außerdem ein Rote-Hand-Brief zusammen mit einem Kommunikationsplan vereinbart, um entsprechende Angehörige der Heilberufe über die neuen Empfehlungen und die vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren.

In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von methotrexathaltigen Arzneimitteln, vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für methotrexathaltige Arzneimittel.
- Der PRAC berücksichtigte alle vorgelegten Daten, die für methotrexathaltige Arzneimittel im Hinblick auf das wichtige identifizierte Risiko von Medikationsfehlern, wenn Methotrexat, das für die einmal wöchentliche Anwendung vorgesehen ist, versehentlich täglich angewendet wird, im Hinblick auf die Ursachen für dieses Risiko und im Hinblick auf die Wirksamkeit der eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung vorgelegt wurden. Dies beinhaltete die Antworten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, sowie die Auffassungen der Patienten und der Angehörigen der Heilberufe.
- Der PRAC untersuchte die Ursachen für das vorstehend genannte Risiko von Medikationsfehlern und stellte fest, dass diese in allen Phasen des Medikationsprozesses auftreten können.
- Der PRAC stellte fest, dass weiterhin schwere, lebensbedrohliche und tödliche Fälle von Überdosierungen aufgrund von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit methotrexathaltigen Arzneimitteln gemeldet werden und dass die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung nicht wirksam genug sind, um Medikationsfehlern vorzubeugen, und zwar insbesondere in Bezug auf die oralen Darreichungsformen von Methotrexat.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die aktuellen Maßnahmen zur Risikominimierung weiter ausgebaut werden müssen, indem Warnhinweise in der Produktinformation sowie visuelle Erinnerungen auf der äußeren Umhüllung, der Zwischenverpackung und dem Behältnis von methotrexathaltigen Arzneimitteln, die mindestens eine Indikation aufweisen, die eine einmal wöchentliche Gabe erfordert, hinzugefügt werden und zwar sowohl für die orale als auch für die parenterale Anwendung.

- Zusätzlich empfahl der PRAC weitere Änderungen an der Produktinformation aller methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert, um aufzunehmen, dass nur Ärzte mit Erfahrung in der Anwendung methotrexathaltiger Arzneimittel diese verschreiben sollten und dass Angehörige der Heilberufe sicherzustellen haben, dass Patienten oder ihre Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Dosierungsschema zu befolgen. Darüber hinaus ist das Aufteilen der Dosis auf mehrere Anwendungen nicht mehr zu empfehlen.
- Angesichts der Anzahl der gemeldeten Fälle von versehentlicher täglicher Anwendung von oralen methotrexathaltigen Darreichungsformen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass für diese Arzneimittel Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe unter Berücksichtigung der vereinbarten Kernelemente auszuarbeiten, oder, falls bereits existierend, zu aktualisieren sind. Ferner ist zusammen mit dem Arzneimittel ein Patientenausweis bereitzustellen, um die Aufmerksamkeit weiter zu erhöhen. Außerdem wurde vereinbart, dass für alle Darreichungsformen von Methotrexat als Tabletten Flaschen und Röhrchen, die aktuell als Behältnis verwendet werden, durch Blisterpackungen zu ersetzen sind. Diese Maßnahmen zur Risikominimierung sollten in einem Risikomanagementplan wiedergegeben werden.
- Ferner wurde ein Rote-Hand-Brief zusammen mit einem Kommunikationsplan vereinbart.
- Schließlich vereinbarte der PRAC, dass „Follow up“ Fragebögen für die gezielte Nachverfolgung für alle im Zusammenhang mit Methotrexat gemeldeten Fälle von Medikationsfehlern, die zu einer Überdosierung führten zu verwenden sind.

In Anbetracht der vorstehenden Angaben ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von methotrexathaltigen Arzneimitteln, vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Aus diesem Grund sprach der Ausschuss eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen methotrexathaltiger Arzneimittel aus.

### **Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel**

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Im Ergebnis ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methotrexat enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Methotrexat enthaltenden Arzneimitteln.