

## **Παράρτημα ΙΙ**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η μεθοτρεξάτη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση από τη δεκαετία του '60. Ενδείκνυται για τη θεραπεία μορφών καρκίνου όπως της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και διαφόρων φλεγμονωδών νόσων, συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και της ψωριασικής αρθρίτιδας, καθώς και ως συμπληρωματική αγωγή περιορισμού των στεροειδών στη νόσο του Crohn.

Για κάθε κατηγορία ενδείξεων προβλέπεται διαφορετικό δοσολογικό σχήμα:

- Για τη θεραπεία του καρκίνου μπορούν να εφαρμοστούν διάφορα δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας δοσολογίας
- Για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων, για τα οποία απαιτείται ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης, της νόσου του Crohn και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, συνταγογραφείται για θεραπεία εφάπαξ χαμηλής δόσης, μία φορά την εβδομάδα.

Τα προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ και διατίθενται είτε ως πόσιμα είτε ως παρεντερικά σκευάσματα ή σε αμφότερες τις φαρμακοτεχνικές μορφές.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας, ορισμένες φορές θανατηφόρα, σε ασθενείς που έλαβαν άκαιρα το προϊόν σε ημερήσια αντί σε εβδομαδιαία βάση για ενδείξεις στις οποίες απαιτείται εβδομαδιαία δόση. Παρότι εφαρμόζονται ήδη πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, συνεχίστηκε η υποβολή ανάλογων αναφορών.

Ως εκ τούτου, στις 22 Μαρτίου 2018, η Ισπανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τα γενεσιουργά αίτια και την επίπτωση του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας στη σχέση οφέλους–κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων που περιέχουν μεθοτρεξάτη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC συμφώνησε επίσης κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας τον Απρίλιο 2018 να επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής ώστε να συμπεριληφθούν και τα παρεντερικά σκευάσματα μεθοτρεξάτης, δεδομένου του αριθμού περιστατικών που έχουν αναφερθεί με τα συγκεκριμένα σκευάσματα και του γεγονότος ότι για μεγάλο αριθμό περιστατικών που αναφέρθηκαν ως «εσφαλμένο δοσολογικό σχήμα» μεθοτρεξάτης δεν είχαν προσδιοριστεί η οδός χορήγησης και η φαρμακοτεχνική μορφή.

Στις 11 Ιουλίου 2019, η PRAC εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Οι κίνδυνοι που συνδέονται με την ακατάλληλη χρήση της μεθοτρεξάτης σε ημερήσια αντί της εβδομαδιαίας δόσης καθιστούν τη μεθοτρεξάτη ένα από τα πιο γνωστά υψηλού κινδύνου φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της μεγάλης πιθανότητας σφάλματος δοσολογίας. Η συστηματική ανασκόπηση των Saedder και συναδέλφων (2014)<sup>1</sup> κατέδειξε ότι το 47% όλων των σοβαρών σφαλμάτων δοσολογίας προκύπτουν σε μόλις επτά κατηγορίες φαρμάκων, με τη μεθοτρεξάτη να κατέχει την πρώτη θέση στον κατάλογο συχνότητας συμβαμάτων. Επιπροσθέτως, από τα 74 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια

<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.

συμπερίληψης στην ανασκόπηση, τα 73 περιείχαν πληροφορίες σχετικά με μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που προκαλείται από σφάλμα δοσολογίας συνδεδεμένο με τη μεθοτρεξάτη (σύμφωνα με το Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)). Από τις αρχές του 1996, επιβλαβή ή θανατηφόρα σφάλματα με χαμηλής δόσης πόσιμη μεθοτρεξάτη έχουν αναφερθεί στο Ινστιτούτο Ασφαλών Πρακτικών Φαρμακευτικής Αγωγής (ISMP) και έχουν δημοσιευθεί σε περισσότερα από 50 ενημερωτικά δελτία του ινστιτούτου. Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό και παρά τη λήψη πολυάριθμων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η μεθοτρεξάτη συνεχίζει να συναντάται σε τεκμηριωμένα σοβαρά σφάλματα δοσολογίας (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

Στην ΕΕ/στον ΕΟΧ, παρά τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, συνεχίζουν να σημειώνονται σφάλματα δοσολογίας. Για την αξιολόγηση των γενεσιουργών αιτιών και της επίπτωσης του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας λόγω άκαιρης ημερήσιας αντί εβδομαδιαίας δοσολογίας, η PRAC εξέτασε τις αναλύσεις των αναφορών περιστατικών άκαιρης ημερήσιας αντί εβδομαδιαίας χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη, συμπεριλαμβανομένων των αναφορών χωρίς εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την περίοδο από 1ης Ιανουαρίου 2013 έως 31 Μαρτίου 2018 από τη βάση δεδομένων EudraVigilance, καθώς και τα δεδομένα τα οποία υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη, στα οποία περιλαμβάνονταν αναλύσεις των αναφορών περί περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας από τις βάσεις δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης των παρασκευαστριών εταιρειών και από τη βιβλιογραφία. Τα δεδομένα κατέδειξαν ότι σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά υπερδοσολογίας λόγω σφαλμάτων δοσολογίας συνδεδεμένων με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη συνεχίζουν να αναφέρονται παρά τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Μολονότι η ημερήσια αντί της εφάπαξ εβδομαδιαίας χρήσης μεθοτρεξάτης αφορούσε κυρίως από του στόματος χορηγούμενα δοσολογικά σχήματα σε μη ογκολογικές ενδείξεις, κυρίως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την ψωρίαση, αναφέρθηκαν επίσης περιστατικά με τη χρήση παρεντερικών σκευασμάτων, σε πολλές δε αναφορές δεν προσδιορίζεται η οδός χορήγησης.

Η PRAC αξιολόγησε ενδελεχώς τις αυθόρμητες αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά και, μολονότι ορισμένα συναφή δεδομένα δεν υποβλήθηκαν ενδεχομένως σε όλες τις αυθόρμητες αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η ανάλυση των γενεσιουργών αιτιών επεκτάθηκε στην αξιολόγηση βιβλιογραφικών δεδομένων, από τα οποία προέκυψε λεπτομερέστερη περιγραφή των περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας μεθοτρεξάτης. Από τα σχόλια που υπέβαλαν οργανώσεις επαγγελματιών του τομέα της υγείας προέκυψαν ακόμη περισσότερα στοιχεία σχετικά με τα γενεσιουργά αίτια των σφαλμάτων.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC επεσήμανε ότι ο ως άνω αναφερόμενος κίνδυνος σφάλματος δοσολογίας μπορεί να προκύψει σε όλα τα στάδια της φαρμακευτικής αγωγής, από τη συνταγογράφηση έως τη χορήγηση. Έχουν προσδιοριστεί διάφοροι λόγοι για τους οποίους σημειώνονται σφάλματα δοσολογίας. Η ασάφεια που προκύπτει από το γεγονός ότι το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για διαφορετικές ενδείξεις με διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και χωρίς σαφείς και ευδιάκριτες προειδοποιήσεις στη συσκευασία για το εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, καθώς και η χρήση χύδην συσκευασίας προσδιορίστηκαν ως γενεσιουργά αίτια για σφάλματα δοσολογίας του φαρμάκου. Η έλλειψη γνώσης και σαφήνειας σχετικά με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα για ορισμένες ενδείξεις ήταν επίσης συχνή διαπίστωση και δεν περιοριζόταν μόνο σε επίπεδο ασθενών. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο και η ανάληψη της περιθαλψής μεταξύ διάφορων ιδρυμάτων και ιατρών επισημάνθηκε επίσης ως γενεσιουργό αίτιο, λόγω της ανεπαρκούς ή ανύπαρκτης επικοινωνίας ασθενούς/ιατρού, ιατρού/ιατρού, ιατρού/νοσηλεύτη. Υπήρξαν επίσης αναφορές σφαλμάτων κατά την εκτέλεση των συνταγών ιατρού. Οι αναλύσεις αναφορών περιστατικών κατέδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ήταν πιο

<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.

επιρρεπείς στην άκαιρη ημερήσια χρήση μεθοτρεξάτης, με περισσότερα από το ήμισυ των αναφερόμενων περιστατικών να αφορούν ηλικιωμένο πληθυσμό (ηλικίας 65 ετών και άνω). Προσδιορίστηκαν και άλλες υποομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, όπως ασθενείς με διαταραχή της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών, ασθενείς με διαταραχές όρασης, ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολίες να ακολουθήσουν γραπτές οδηγίες, ασθενείς οι οποίοι διαιρούν την εβδομαδιαία από του στόματος λαμβανόμενη δόση μεθοτρεξάτης, ασθενείς με συννοσηρότητες και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλες φαρμακευτικές αγωγές.

Στο πλαίσιο της εν λόγω επισκόπησης, η PRAC εξέτασε, σε διαβούλευση με ασθενείς και επαγγελματίες του τομέα της υγείας, κατά πόσον τα ήδη εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα μπορούσαν να ενισχυθούν περαιτέρω και κατά πόσον απαιτείται η εφαρμογή περαιτέρω μέτρων.

Για την ευαισθητοποίηση και την υπενθύμιση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών σχετικά με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα που απαιτείται για τη θεραπεία ορισμένων παθήσεων, ζητήθηκε από τους ΚΑΚ των πόσιμων σκευασμάτων μεθοτρεξάτης με τουλάχιστον μία ένδειξη για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δόση, βάσει του πορίσματος της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΑΕΠΠΑ) (ΕΜΕΑ/Η/С/PSUSA/00002014/201706), να προστεθεί στην εξωτερική και στη στοιχειώδη συσκευασία οπτική υπενθύμιση που να προειδοποιεί τους ασθενείς να λαμβάνουν το προϊόν μία φορά την εβδομάδα για τις ενδείξεις για τις οποίες προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία. Επισημάνθηκε ότι έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες διατυπώσεις και τύποι προειδοποιήσεων: από πολύ μικρών διαστάσεων ενημερωτικό κείμενο στη μία πλευρά της συσκευασίας με μαύρο χρώμα έως μεγάλων διαστάσεων ενημερωτικό κείμενο εντός κόκκινου πλαισίου σε διάφορες πλευρές της εξωτερικής συσκευασίας, συμπερίληψη ημερολογίου ή σημείου επισήμανσης της ημέρας λήψης, καθώς και διάφορα κείμενα για το περιεχόμενο της προειδοποίησης. Δεδομένων των διαφορών, η PRAC εισηγήθηκε μεγαλύτερη συνοχή στην εφαρμογή του εν λόγω μέτρου καθορίζοντας σαφείς, συνεκτικές και μονοσήμαντες προειδοποιήσεις στην εξωτερική και την εσωτερική συσκευασία των εν λόγω προϊόντων. Επιπροσθέτως, μολονότι ο αριθμός των περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας με παρεντερικά σκευάσματα ήταν μικρότερος από τον αριθμό των πόσιμων σκευασμάτων, ο κίνδυνος σφάλματος δοσολογίας που ελλοχεύει από την ημερήσια λήψη/χρήση αντί της εφάπαξ εβδομαδιαίας θεωρείται γενικό πρόβλημα όλων των προϊόντων μεθοτρεξάτης που ενδείκνυνται για τουλάχιστον μία πάθηση για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία. Για τον λόγο αυτό, η PRAC έκρινε ότι η οπτική υπενθύμιση που έχει συμφωνηθεί για την εξωτερική συσκευασία των πόσιμων σκευασμάτων μεθοτρεξάτης πρέπει επίσης να εφαρμοστεί στην εξωτερική συσκευασία των παρεντερικών σκευασμάτων μεθοτρεξάτης με τουλάχιστον μία ένδειξη για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία, και ότι η συνοπτικότερη προειδοποίηση που έχει συμφωνηθεί για τη στοιχειώδη συσκευασία των πόσιμων σκευασμάτων θα πρέπει να τοποθετηθεί και στην ενδιάμεση (εφόσον υπάρχει) και στη στοιχειώδη συσκευασία των παρεντερικών σκευασμάτων. Ομοίως, η εντός πλαισίου προειδοποίηση στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ που έχει ήδη συμφωνηθεί να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος των πόσιμων σκευασμάτων ως απόρροια της ΑΕΠΠΑ (PSUSA) θα πρέπει επίσης να αποτυπώνεται στις πληροφορίες προϊόντος για τα παρεντερικά σκευάσματα μεθοτρεξάτης.

Σφάλματα δοσολογίας έχουν επίσης συσχετιστεί με τη χρήση χύδην συσκευασιών. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι οι χύδην συσκευασίες, όπως φιάλες ή σωληνάρια, δεν επιτρέπουν την παρακολούθηση των υπολειπόμενων δισκίων, ήτοι την εύκολη καταμέτρησή τους, καθιστώντας έτσι δύσκολο τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους φροντιστές να διαπιστώσουν το σφάλμα. Επιπροσθέτως, οι χύδην συσκευασίες ενέχουν τον κίνδυνο απώλειας των προειδοποιητικών πληροφοριών κατά τη διαδικασία επανασυσκευασίας που συνιστά κοινή πρακτική σε ιατρικά κέντρα/νοσοκομεία. Για τη διευθέτηση του συγκεκριμένου προβλήματος, η PRAC εισηγήθηκε για όλα τα σκευάσματα μεθοτρεξάτης σε μορφή δισκίων την αντικατάσταση των χύδην συσκευασιών, όπως φιαλών ή σωληναρίων, με συσκευασίες κυψέλης (blister). Έχοντας υπόψη ότι για την εν λόγω αντικατάσταση απαιτούνται ενδεχομένως αρκετές τεχνικές αλλαγές και για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μη διαθεσιμότητας των σκευασμάτων μεθοτρεξάτης

σε ορισμένα κράτη μέλη, η PRAC συμφώνησε σε περίοδο υλοποίησης έως 4 ετών από την ολοκλήρωση της παρούσας διαδικασίας.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων συνταγογράφησης λόγω έλλειψης γνώσης του συνταγογράφου σχετικά με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων, η PRAC έκρινε ότι η μεθοτρεξάτη πρέπει να συνταγογραφείται αποκλειστικά από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στη χρήση μεθοτρεξάτης και κατανοούν πλήρως τους κινδύνους της θεραπείας με προϊόντα μεθοτρεξάτης. Ανάλογη επικαιροποίηση εισηγήθηκε για τις πληροφορίες όλων των προϊόντων μεθοτρεξάτης με τουλάχιστον μία ένδειξη για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα. Επιπροσθέτως, δεδομένου ότι η κατανόηση του εφάπαξ εβδομαδιαίου δοσολογικού σχήματος μεθοτρεξάτης είναι ουσιαστικής σημασίας για την αποφυγή σφαλμάτων δοσολογίας από τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους, αλλά και για τη συμμόρφωση προς το ειδικό αυτό θεραπευτικό σχήμα, κρίθηκε απαραίτητη η επικαιροποίηση των πληροφοριών των προϊόντων μεθοτρεξάτης που ενδείκνυνται για μία τουλάχιστον πάθηση για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα προκειμένου να προειδοποιούνται οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας ώστε να επιτρέπουν τη χρήση της πόσιμης μεθοτρεξάτης μόνο σε ασθενείς ή από φροντιστές οι οποίοι είναι ικανοί να συμμορφώνονται προς το εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα.

Η διαίρεση της συνταγογραφούμενης δόσης σε πολλαπλές δόσεις αναφέρθηκε ως παράγοντας κινδύνου σφάλματος δοσολογίας, ενώ δεν υποβλήθηκαν αξιόπιστα στοιχεία για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας του εν λόγω σχήματος ή για τον προσδιορισμό των ομάδων ασθενών για τους οποίους τα οφέλη διαίρεσης της δόσης υπερσχύουν του κινδύνου σφάλματος δοσολογίας. Επισημάνθηκε επίσης ότι στις υφιστάμενες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές δεν αναφέρεται η δυνατότητα διαίρεσης της δόσης. Συνολικά, κρίθηκε ότι η εν λόγω πρακτική δημιουργεί ενδεχομένως μεγαλύτερη σύγχυση και μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερα σφάλματα δοσολογίας και, συνεπώς, δεν πρέπει να συνιστάται. Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε αναφορά στη διαίρεση της δόσης στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να διαγραφεί.

Για την ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τον κίνδυνο σφαλμάτων δοσολογίας και των πιθανών επιπτώσεών τους, αποφασίστηκε ότι για τα πόσιμα σκευάσματα μεθοτρεξάτης πρέπει να αναπτυχθεί, ή να επικαιροποιηθεί (εφόσον διατίθεται ήδη), ενημερωτικό υλικό που να τους πληροφορεί σχετικά με το ενδεχόμενο θανατηφόρας υπερδοσολογίας λόγω σφαλμάτων δοσολογίας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης ημερήσιας αντί εφάπαξ εβδομαδιαίας δόσης, να υπογραμμίζει την ανάγκη ενημέρωσης των ασθενών και των συγγενών/φροντιστών τους σχετικά με την εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία, και να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη σπουδαιότητα συμπλήρωσης των συνταγών με σαφείς οδηγίες για την εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία και την καθορισμένη ημέρα λήψης, καθώς και τη σημασία αποφυγής συντομογραφιών. Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει επίσης να περιέχει μια υπενθύμιση για τον φαρμακοποιό ώστε να συμβουλεύει τον ασθενή σχετικά με την άκαιρη ημερήσια αντί της εφάπαξ εβδομαδιαίας δοσολογίας.

Επιπροσθέτως, η PRAC ζήτησε τη θέσπιση κάρτας ασθενούς η οποία θα τοποθετείται στο εσωτερικό της συσκευασίας ή θα προσαρτάται στην εξωτερική συσκευασία. Η κάρτα αυτή κρίθηκε ως απαραίτητο εργαλείο που θα υπενθυμίζει στους ασθενείς να λαμβάνουν το προϊόν μόνο μία φορά την εβδομάδα, θα τους ενημερώνει για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να αποβούν θανατηφόρες, για τα συμπτώματα υπερδοσολογίας και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση εκδήλωσης συμπτωμάτων, θα συνιστάται δε στους ασθενείς να επιδεικνύουν την κάρτα και να προειδοποιούν τον επαγγελματία του τομέα της υγείας που δεν είναι εξοικειωμένος με την αγωγή μεθοτρεξάτης σχετικά με το εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα που ακολουθούν (π.χ. κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, την αλλαγή φροντιστή). Η ημέρα της εβδομάδας κατά την οποία πρέπει να λαμβάνεται η θεραπεία μεθοτρεξάτης θα πρέπει να αναγράφεται στην κάρτα ασθενούς.

Ο κίνδυνος σφαλμάτων δοσολογίας λόγω άκαιρης ημερήσιας αντί εφάπαξ εβδομαδιαίας δοσολογίας συνιστά σημαντικό διαπιστωθέντα κίνδυνο και όλα τα προϊόντα μεθοτρεξάτης για τα οποία επιβάλλονται επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για να αντιμετωπιστεί ο εν λόγω κίνδυνος (π.χ. αντικατάσταση των φιαλών/σωληναρίων με συσκευασίες κυψέλης, προσθήκη εκπαιδευτικού υλικού και εισαγωγή κάρτας ασθενούς) πρέπει να συνοδεύονται από σχέδιο διαχείρισης κινδύνου το οποίο θα απαριθμεί όλες τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα συμφωνηθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Για την καλύτερη κατανόηση των αιτιών που οδηγούν σε σφάλματα δοσολογίας και για την κατάλληλη πρόληψη αυτών, καθώς και προς στήριξη της μέτρησης της αποτελεσματικότητας των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όλοι οι ΚΑΚ υποχρεούνται να εφαρμόζουν και να χρησιμοποιούν ένα στοχευμένο ερωτηματολόγιο παρακολούθησης, όπως έχει συμφωνηθεί με την PRAC, για όλα τα σφάλματα που αναφέρονται σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη και προκαλούνται από υπερδοσολογία.

Συμφωνήθηκε επίσης η διαβίβαση άμεσης κοινοποίησης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σε συνδυασμό με σχέδιο κοινοποίησης, που θα ενημερώνει τους εμπλεκόμενους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τις νέες συστάσεις και τα συμφωνηθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Με βάση τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στις άδειες κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη σε ό,τι αφορά τον σημαντικό διαπιστωθέντα κίνδυνο σφαλμάτων δοσολογίας όταν η μεθοτρεξάτη που προορίζεται για εφάπαξ εβδομαδιαία χρήση λαμβάνεται εκ παραδρομής ημερησίως, τα γενεσιουργά αίτια για τον εν λόγω κίνδυνο και την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν και οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και οι απόψεις ασθενών και επαγγελματιών του τομέα της υγείας.
- Η PRAC διερεύνησε τα γενεσιουργά αίτια για τον ως άνω αναφερόμενο κίνδυνο σφαλμάτων δοσολογίας και επισήμανε ότι τα εν λόγω σφάλματα μπορούν να προκύπτουν σε οποιοδήποτε στάδιο της θεραπευτικής αγωγής.
- Η PRAC επισήμανε ότι συνεχίζουν να αναφέρονται σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά υπερδοσολογίας λόγω σφαλμάτων δοσολογίας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη και ότι τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν έχουν αποδειχθεί επαρκώς αποτελεσματικά για την πρόληψη σφαλμάτων δοσολογίας, ιδίως με τα πόσιμα σκευάσματα μεθοτρεξάτης.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου χρήζουν περαιτέρω ενίσχυσης μέσω της προσθήκης προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και οπτικών υπενθυμίσεων στην εξωτερική, την ενδιάμεση και τη στοιχειώδη

συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων μεθοτρεξάτης με τουλάχιστον μία ένδειξη για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία, τόσο για από του στόματος όσο και για παρεντερική χρήση.

- Επιπροσθέτως, η PRAC εισηγήθηκε περαιτέρω τροποποιήσεις στις πληροφορίες όλων των προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη με τουλάχιστον μία ένδειξη για την οποία προβλέπεται εφάπαξ εβδομαδιαία δοσολογία, ώστε να αποτυπώνεται ότι μόνο ιατροί με εμπειρία στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη θα συνταγογραφούν τα εν λόγω προϊόντα και ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα διασφαλίζουν ότι οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους είναι ικανοί να συμμορφώνονται προς το εφάπαξ εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα. Επίσης, δεν πρέπει να συνιστάται πλέον η διαίρεση της δόσης σε πολλαπλές δόσεις.
- Εκτιμώντας τον αριθμό των αναφερόμενων περιστατικών άκαιρης ημερήσιας χορήγησης των πόσιμων σκευασμάτων μεθοτρεξάτης, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τα εν λόγω προϊόντα πρέπει να αναπτυχθεί, ή να επικαιροποιηθεί εφόσον ήδη διατίθεται, εκπαιδευτικό υλικό σύμφωνα με τα βασικά στοιχεία που έχουν συμφωνηθεί, το δε φαρμακευτικό προϊόν θα συνοδεύεται από κάρτα ασθενούς για μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση. Συμφωνήθηκε επίσης ότι για όλα τα σκευάσματα μεθοτρεξάτης σε μορφή δισκίων, οι φιάλες και τα σωληνάρια που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ως στοιχειώδης συσκευασία πρέπει να αντικατασταθούν με συσκευασίες κυψέλης. Αυτά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου θα πρέπει να αποτυπώνονται σε σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.
- Συμφωνήθηκε επίσης η διαβίβαση άμεσης κοινοποίησης στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, η οποία θα συνοδεύεται από σχέδιο κοινοποίησης.
- Τέλος, η PRAC συμφώνησε στη χρήση στοχευμένων ερωτηματολογίων παρακολούθησης για όλα τα περιστατικά σφαλμάτων δοσολογίας που αναφέρονται με τη μεθοτρεξάτη και οδηγούν σε υπερδοσολογία.

Με βάση τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στις άδειες κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη.

### **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη.