

II lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Metotreksaadil on Euroopa Liidus müügiluba alates 1960. aastatest. See on näidustatud vähi (nt ägeda lümfoblastleukeemia) ja eri põletikuliste haigusseisundite, sealhulgas reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaasi ja psoriaatilise artriidi raviks ning lisaravina Crohni tõve korral, et vähendada steroidide vajadust.

Igal näidustuste rühmal on erinev manustamisskeem:

- vähi raviks võidakse kasutada erinevaid manustamisskeeme, sealhulgas igapäevast annustamist;
- immunosupressiivset ravi vajavate autoimmuunhaiguste, näiteks reumatoidartriidi, psoriaasi, Crohni tõve ja muude autoimmuunhaiguste korral kirjutatakse välja ravimi väike ühekordne annus, mida manustatakse kord nädalas.

Metotreksaati sisaldavatel ravimitel on müügiload kõikides ELi liikmesriikides ning turustatakse kas suukaudset või parenteraalset või mõlemat ravimvormi.

Patsientidel, kes on kord nädalas annustamise näidustuse korral kasutanud ravimit ekslikult iga päev, on teatatud rasketest üleannustamisjuhtudest, millest mõni on lõppenud surmaga. Olenemata juba kehtestatud täiendavatest riskivähendusmeetmetest teatatakse endiselt sellistest juhtumitest.

Hispaania algatas 22. märtsil 2018 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata ravivigade riski aluspõhjuseid ja mõju suukaudse metotreksaadi kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

2018. aasta aprillis toimunud täiskogu istungil otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee laiendada menetluse ulatust, hõlmates metotreksaadi parenteraalsed ravimvormid, võttes arvesse, et ka nende ravimvormide puhul on teatatud asjaomastest juhtumitest, ning kuna paljude metotreksaadi ebakorrekse annustamisskeemiga seotud juhtumite puhul ei olnud manustamisviisi ega ravimvorm märgitud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 11. juulil 2019 vastu soovitusel, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Võttes arvesse riske, mida seostatakse metotreksaadi eksliku igapäevase kasutamisega kord nädalas kasutamise asemel, on metotreksaat üks tuntumaid suure riskiga ravimeid, mille puhul on ravivigade oht. Saedderi jt (2014)¹ süstemaatilisesest ülevaatest nähtus, et vaid seitse ravimiklassi põhjustasid 47% kõikidest tõsistest ravivigadest ning juhtumite osakaalu poolest oli esikohal metotreksaat. Ülevaatesse kaasamise kriteeriumitele vastanud 74 artiklist 73 sisaldasid teavet metotreksaadiga seotud ravivea põhjustatud raske kõrvaltoime kohta (teatatud FDA kõrvaltoimetest teatamise süsteemis). 1996. aasta algusest on ISMP-le (Institute for Safe Medication Practices) teatatud väikeses annuses suukaudse metotreksaadiga seotud ohtlikest või surmaga lõppenud ravivigadest ning ISMP on neid juhtumeid kajastanud enam kui 50 uudiskirjas, kuid vaatamata sellele ning hoolimata arvukatest riskivähendusmeetmetest teatatakse endiselt metotreksaadiga seotud tõsistest ravivigadest (Grissinger, 2018²).

¹ 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.

² Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr; 43(4): 191-248.

Hoolimata kehtestatud riskivähendusmeetmetest esineb ELis/EMPs endiselt ravivigu. Et hinnata kord nädalas annustamise asemel igapäevasest annustamisest põhjustatud ravivigade riski aluspõhjusti ja mõju, kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee analüüsi ajavahemikul 1. jaanuarist 2013 kuni 31. märtsini 2018 teatatud juhtumite kohta, mil metotreksaati sisaldavaid ravimeid võeti ekslikult üks kord ööpäevas, mitte üks kord nädalas (sealhulgas juhtumid, mil kõrvaltoimetest ei teatatud). Need juhtumid pärinesid EudraVigilance'i andmebaasist, samuti metotreksaati sisaldavate ravimite müügilubade hoidjate esitatud andmetest, mis hõlmasid ettevõtete ravimiohutuse järelevalve andmebaasides ja kirjanduses kajastatud ravivigade teatiste analüüsi. Andmete kohaselt teatatakse vaatamata kehtestatud riskivähendusmeetmetele endiselt tõsistest, eluohtlikest ja surmaga lõppenud üleannustamisjuhtumitest, mis on põhjustatud metotreksaati sisaldavate ravimite ebakorrektselt kasutamisest. Ehkki metotreksaadi kasutamisest ühe korra nädalas asemel üks kord ööpäevas teatati peamiselt suukaudsete ravimvormide ja mitteonkoloogiliste näidustuste korral (enamasti reumatoidartriit ja psoriaas), oli ka parenteraalsete ravimvormidega seotud juhtumeid ning palju selliseid teatisi, kus manustamisviis ei olnud märgitud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee viis läbi turustamisjärgsete spontaanste teatiste ulatusliku hindamise ning ehkki mõnes turustamisjärgses spontaanstes teatises võisid puududa teatavad olulised andmed, täiendati aluspõhjuste analüüsi kirjandusandmete hindamisega, mille käigus kirjeldati metotreksaadiga seotud ravivigade juhtumeid üksikasjalikumalt. Ravivigade aluspõhjuste uurimisel oli abiks ka tervishoiutöötajate organisatsioonidelt saadud tagasiside.

Kättesaadavate andmete põhjal nentis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et eespool kirjeldatud ravivigade risk võib esineda kõikides ravimi kasutamise etappides alates väljakirjutamisest kuni manustamiseni. Ravivigade tekke põhjustena on tuvastatud mitu tegurit. Ravivigade aluspõhjustena toodi välja ebamäärasus seoses sellega, et ravim on heaks kiidetud eri näidustustel erinevate annustamisskeemidega, asjaolu, et pakendil puuduvad selged ja nähtavad hoiatused kord nädalas annustamise skeemi kohta, ning hulgiapakendite kasutamine. Korduva probleemina tuvastati ka teadmatus ja selgusetus seoses kord nädalas annustamise skeemiga teatavate näidustuste korral ning see ei piirdunud patsientidega. Aluspõhjusena tuvastati ka haiglaravile paigutamine ning raviastutuse ja arsti vahetus, mis tekitas kommunikatsiooniprobleeme patsiendi ja arsti, arstide endi ning arsti ja meditsiiniõe vahel. Teatatud on ka ravimi väljastamise vigadest. Juhtumiteatiste analüüsist nähtus, et metotreksaadi eksliku igapäevase kasutamise riski suhtes on vastuvõtlikumad eakad – enam kui pooled juhtumid olid seotud eakatega (65-aastased või vanemad). Riskirühma kuuluvaks loeti ka patsientide muud alamrühmad, näiteks mäluhäirete, kognitiivsete funktsioonide häirete ja nägemishäiretega patsiendid, patsiendid, kellel on raskusi kirjalike juhiste järgimisega või kes poolitavad metotreksaadi iganädalast suukaudset annust, kaasuvate haigustega patsiendid ja samal ajal muid ravimeid kasutavad patsiendid.

Selle ülevaate taustal arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee patsientide ja tervishoiutöötajatega nõu pidades, kuidas oleks võimalik tõhustada juba kehtestatud riskivähendusmeetmeid ning kas tuleks võtta lisameetmeid.

Teadlikkuse suurendamiseks ning eesmärgiga juhtida tervishoiutöötajate ja patsientide tähelepanu teatavate haigusseisundite raviks ette nähtud kord nädalas annustamise skeemile, otsustati perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluse (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) tulemusel, et vähemalt ühe kord nädalas annustamist nõudva näidustusega suukaudsete metotreksaatravimite müügilubade hoidjad peavad välis- ja sisepakendil esitama visuaalse meeldetuletuse, hoiatamaks patsiente, et kord nädalas annustamisega näidustusel tuleb ravimit võtta kord nädalas. Samuti juhiti tähelepanu sellele, et hoiatused on sõnastatud erinevalt ja erinevas stiilis. Mõnel juhul on teave esitatud pakendi ühel küljel väga väikeses mustas kirjas, teistel juhtudel välispakendi mitmel küljel suures punases raamitud kirjas koos kalendri või kohaga ravimi võtmise päeva märkimiseks ning ka hoiatuse tekstid on erinevad. Neid erinevusi arvesse võttes soovitas

ravimiohutuse riskihindamise komitee ühtlustada selle meetme rakendamist, määratledes kõnealuste ravimite välis- ja sisepakendite selged, ülevaatlilikud ja üheselt mõistetavad hoiatused. Ehkki parenteraalsete ravivormide korral on ravivigadest teatatud vähem kui suukaudsete ravimvormide korral, peetakse kord nädalas annustamise asemel igapäevasest manustamisest/kasutamisest tuleneva ravivea riski üldiseks probleemiks kõikide selliste metotreksaati sisaldavate ravimite korral, millel on vähemalt üks iganädalast annustamist nõudev näidustus. Seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et suukaudsete metotreksaatravimite välispakendite jaoks kokku lepitud visuaalne meeldetuletus tuleb esitada ka selliste parenteraalsete metotreksaatravimite välispakenditel, millel on vähemalt üks näidustus, mis nõuab kord nädalas annustamist, ning et suukaudsete ravimvormide sisepakendi jaoks kokku lepitud lühem hoiatus tuleb esitada ka parenteraalsete ravimvormide vahepakendil (kui see on olemas) ja sisepakendil. Samamoodi tuleb metotreksaadi parenteraalsete ravimvormide ravimiteabesse lisada raamitud hoiatus (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2), mis otsustati perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluse tulemusel lisada suukaudsete ravimvormide ravimiteabesse.

Ravivigu seostati ka hulgpakendite kasutamisega. Eelkõige teatati, et hulgpakendite (nt pudelid või tuubid) korral ei ole teada, kui palju tablette on alles (st neid ei ole võimalik hõlpsasti loendada), mistõttu võib viga jääda märkamata nii patsientidel kui ka hooldajatel. Peale selle kaasneb hulgpakenditega risk, et hoiatuse teave kaob ümberpakendamise ajal, mis on tavapraktika näiteks meditsiinikeskustes/haiglates. Selle probleemi lahendamiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et metotreksaadi tablettide hulgpakend (nt pudelid või tuubid) tuleb asendada blistritega. Kuna selline asendamine võib nõuda mitmeid tehnilisi muudatusi, ning et mitte vähendada metotreksaatravimite kättesaadavust mõnes liikmesriigis, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee kehtestada rakendusperioodi, mis kestab kuni neli aastat alates käesoleva menetluse lõpetamisest.

Et vähendada väljakirjutamisvigade riski, mis tuleneb ravimi väljakirjutaja teadmatuses metotreksaadi kord nädalas annustamise skeemist autoimmuunhaiguste ravi korral, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et metotreksaati tohivad välja kirjutada üksnes arstid, kellel on eriteadmised metotreksaadi kasutamisest ja kes on täielikult teadlikud metotreksaatravi riskidest. Vastavalt sellele soovitati ajakohastada kõikide selliste metotreksaatravimite ravimiteavet, millel on vähemalt üks iganädalast annustamist nõudev näidustus. Võttes lisaks arvesse, et patsientide ja hooldajate annustamisvigade vältimiseks ja eriraviskeemi järgimiseks on oluline teadlikkus kord nädalas annustamise skeemist, tuleb ajakohastada selliste metotreksaatravimite ravimiteavet, millel on vähemalt üks iganädalast annustamist nõudev näidustus, et tervishoiutöötajad piirduksid suukaudse metotreksaadi kasutamisel patsientide/hooldajatega, kes on võimelised järgima kord nädalas annustamise skeemi.

Ravivigade riskitegurina tuvastati väljakirjutatud annuse jagamine mitme manustamiskorra vahel ning puudusid kindlad tõendid, mis toetaksid sellise skeemi efektiivsust või aitaksid tuvastada patsiendirühmad, kelle puhul annuse jagamise kasulikkus oleks suurem kui ravivigade risk. Samuti juhiti tähelepanu sellele, et Euroopas kehtivates ravijuhendites ei viidata annuse jagamise võimalusele. Üldjoontes leiti, et kõnealune kasutusviis võib suurendada segadust ja ravivigade arvu ning et seetõttu ei tohi seda soovitada. Seetõttu tuleb ravimiteabest eemaldada kõik viited annuse jagamisele.

Et suurendada tervishoiutöötajate teadlikkust ravivigade riskist ja nende võimalikest tagajärgedest, peeti metotreksaadi suukaudsete ravimvormide puhul vajalikuks tervishoiutöötajate teabematerjali väljatöötamist või ajakohastamist, kui see on juba olemas, et teavitada tervishoiutöötajaid surmaga lõppeva üleannustamise riskist ravivigade (sh igapäevane kasutamine kord nädalas kasutamise asemel) tõttu, juhtida tähelepanu vajadusele teavitada patsiente ja nende sugulasi/hooldajaid kord nädalas annustamisest ning rõhutada, et retseptile tuleb märkida selged juhised kord nädalas annustamise kohta ja määratletud manustamispäev, hoidudes lühendite kasutamisest. Teabematerjal

peab sisaldama ka meeldetuletust apteekrile teavitada patsienti ekslikust annustamisest üks kord päevas (ühe korra nädalas asemel).

Peale selle leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et koostada tuleb patsiendikaart, mis lisatakse pakendisse või kinnitatakse välispakendile. See kaart on vajalik vahend, mille abil teavitatakse patsienti ravimi võtmisest ainult kord nädalas, rasketest kõrvaltoimetest, mis võivad lõppeda surmaga, üleannustamise sümptomitest ja sümptomite korral võetavatest meetmetest, ning soovitatakse patsiendil näidata kaarti tervishoiutöötajatele, kes ei ole kursis patsiendi metotreksaatraviga, teavitades tervishoiutöötajaid kord nädalas annustamise skeemist (nt haiglaravile sattumisel, teise raviasutusse pöördumisel). Patsient peab kaardile kirjutama nädalapäeva, mil ta peab metotreksaati võtma.

Kord nädalas annustamise asemel igapäevasest annustamisest põhjustatud ravivigade risk on oluline kindlakstehtud risk ning kõikidele metotreksaati sisaldavatele ravimitele, mis nõuavad riski tõttu täiendavaid riskivähendusmeetmeid (st pudelite/tuubide asendamine blistritega, teabematerjali ja patsiendikaardi kasutuselevõtt), tuleb kehtestada riskijuhtimiskava, kus on loetletud kõik kokkulepitud ravimiohutuse järelevalvega seotud toimingud ja riskivähendusmeetmed.

Selleks et koguda rohkem teavet ravivigade põhjuste kohta, neid piisavalt ennetada ja toetada kokkulepitud riskivähendusmeetmete tõhususe hindamist, peavad kõik müügiloa hoidjad vastavalt ravimiohutuse riskihindamise komitee otsusele kasutusele võtma sihtotstarbelise järelküsimustiku ja kasutama seda kõikide metotreksaadiga seoses teatatud ravivigade korral, mis on põhjutanud üleannustamise.

Samuti otsustati koostada ohutusalane teabekiri tervishoiutöötajatele ja kommunikatsiooniplaan, et teavitada asjaomaseid tervishoiutöötajaid uutest soovitustest ja kokkulepitud riskivähendusmeetmetest.

Eespool toodut arvesse võttes otsustas komitee, et metotreksaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on soodne eeldusel, et müügilubadele kehtestatakse kokkulepitud tingimused ja arvesse võetakse ravimiteabes tehtud kokkulepitud muudatusi ja muid riskivähendusmeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutas metotreksaati sisaldavate ravimite hindamiseks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse kõiki metotreksaati sisaldavate ravimite kohta esitatud andmeid seoses ravivigade olulise kindlakstehtud riskiga, kui kord nädalas kasutamiseks ette nähtud metotreksaati võetakse ekslikult kord ööpäevas, selle riski aluspõhjustega ja kehtestatud riskivähendusmeetmete efektiivsusega. Need andmed hõlmasid müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid ning patsientide ja tervishoiutöötajate arvamusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee uuris eespool nimetatud ravivigade riski aluspõhjusti ja märkis, et ravivigu võib esineda kõikides ravimi kasutamise etappides.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee nentis, et metotreksaati sisaldavate ravimite ravivigadega seoses teatatakse endiselt eluohtlikest ja surmaga lõppenud üleannustamisjuhtudest ning et kehtestatud riskivähendusmeetmed ei ole olnud ravivigade ärahoidmisel piisavalt efektiivsed, eelkõige metotreksaadi suukaudsete ravimvormide korral.

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et olemasolevaid riskivähendusmeetmeid tuleb tugevdada, lisades ravimiteabesse hoiatused ning välis-, vahe- ja sisepakenditele visuaalsed meeldetuletused kõikide selliste metotreksaati sisaldavate (nii suukaudsete kui ka parenteraalsete) ravimite korral, millel on vähemalt üks iganädalast annustamist nõudev näidustus.
- Peale selle soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha muud muudatused kõikide selliste metotreksaatravimite ravimiteabes, millel on vähemalt üks iganädalast annustamist nõudev näidustus, nõudes, et neid ravimeid tohivad välja kirjutada üksnes arstid, kellel on eriteadmised metotreksaati sisaldavate ravimite kasutamisest, ning et tervishoiutöötajad peavad veenduma, et patsiendid või nende hooldajad on võimelised järgima kord nädalas annustamise skeemi. Peale selle leiti, et eemaldada tuleb soovitus jagada annus mitme manustamiskorra vahel.
- Võttes arvesse suukaudsete metotreksaatravimite eksliku igapäevase kasutamise teatatud juhtumite arvu, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et tuleb koostada nende ravimite teabematerjalid tervishoiutöötajatele või ajakohastada olemasolevaid teabematerjale vastavalt peamistele kokkulepitud punktidele. Selleks, et teadlikkust veelgi suurendada, tuleb koos ravimiga esitada patsiendikaart. Samuti lepiti kokku, et metotreksaadi tablettide korral tuleb sisepakenditena kasutatavad pudelid ja tuubid asendada blistritega. Neid riskivähendusmeetmeid tuleb kajastada riskijuhtimiskavas.
- Samuti lepiti kokku ohutuselase teabekirja edastamises tervishoiutöötajatele koos kommunikatsiooniplaaniga.
- Viimaks otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõikide metotreksaadi puhul teatatud ja üleannustamist põhjustanud ravivigade juhtumite kohta tuleb täita järelküsimustik.

Eespool toodut arvesse võttes otsustas komitee, et metotreksaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on soodne eeldusel, et müügilubadele kehtestatakse kokkulepitud tingimused ja arvesse võetakse ravimiteabes tehtud kokkulepitud muudatusi ja muid riskivähendusmeetmeid.

Seega soovitab komitee muuta metotreksaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi põhjustega.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et metotreksaati sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta metotreksaati sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.