

## **Liite II**

### **Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Metotreksaatilla on ollut myyntilupa Euroopan unionissa 1960-luvulta lähtien. Se on tarkoitettu syöpien, kuten akuutin lymfoblastileukemian (ALL), ja erilaisten tulehdussairauksien, kuten nivelreuman, juveniilin idiopaattisen reuman, psoriasiksen ja nivelpsoriasiksen, hoitoon sekä steroidia säästävänä lisähoitona Crohnin taudin hoitoon.

Kussakin käyttöaihe ryhmässä on erilainen annostus:

- syövän hoidossa saatetaan käyttää erilaisia annostuksia, päivittäinen annostus mukaan lukien
- autoimmuunisairauksien hoidossa, jossa tarvitaan immuunijärjestelmää salpaavaa hoitoa, kuten nivelreuman, psoriasiksen, Crohnin taudin ja muiden autoimmuunisairauksien hoidossa, metotreksaattia määrätään pieni kerta-annos kerran viikossa.

Metotreksaattia sisältävillä valmisteilla on myyntilupa kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, ja saatavilla on joko oraalisia tai parenteraalisia tai kumpiakin valmistemuotoja.

Vakavia yliannostustapauksia, joskus kuolemaan johtavia, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet valmistetta erehdyksessä päivittäin viikoittaisen annon sijaan käyttöaiheissa, jotka edellyttävät kerran viikossa annostelua. Huolimatta jo toteutetuista lisätoimista riskien minimoimiseksi, ilmoituksia on edelleen tullut.

Siksi Espanja aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn 22. maaliskuuta 2018 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan lääkityspoikkeamien riskin taustalla olevia syitä ja vaikutusta metotreksaatin oraalistien valmistemuotojen riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö kyseiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC lisäksi sopi huhtikuussa 2018 pidetyssä täysistunnossaan laajentavansa menettelyn koskemaan myös metotreksaatin parenteraalisesti annettavia valmistemuotoja, koska näistä valmistemuodoista oli myös raportoitu useita tapauksia ja koska useissa tapauksissa, jotka raportoitiin metotreksaatin "virheellisenä annostuksena", antoreittiä ja valmistemuotoa ei ollut eritelty.

PRAC antoi 11. heinäkuuta 2019 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea (CHMP) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Riskit, jotka liittyvät metotreksaatin virheelliseen käyttöön päivittäin viikoittaisen annostelun sijaan, tekevät metotreksaatista yhden tunnetuimmista lääkitysvirheille alttiista suuren riskin lääkkeistä. Saedderin ja kumppanien (2014)<sup>1</sup> systemaattinen katsaus paljasti, että 47 prosenttia kaikista vakavista lääkitysvirheistä johtui vain seitsemästä lääkeluokasta ja metotreksaatti oli esiintyvyyssuunnitelmien yläpäässä. Lisäksi 73 artikkelia 74:stä, jotka täyttivät katsauksen mukaanottokriteerit, sisälsi tietoja vakavasta haittavaikutuksesta, jonka oli aiheuttanut metotreksaattiin liittyvä lääkityspoikkeama (tiedot FDA:n haittatapahtumien raportointijärjestelmästä). Alkuvuodesta 1996 lähtien yhdysvaltalaiseen Institute for Safe Medication Practices (ISMP) -järjestöön on ilmoitettu ja sen uutislehdissä on julkaistu yli 50 matala-annoksiseen oraaliseen metotreksaattiin liittyvää haitallista tai kuolemaan johtanutta virhettä, mutta tästä ja lukuisista

<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.

riskienminimointitoimista huolimatta metotreksaatti on edelleen dokumentoitujen vakavien lääkityspoikkeamien aiheuttaja (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

EU:ssa/ETA:ssa ilmenee edelleen lääkityspoikkeamatapauksia toteutetuista riskienminimointitoimista huolimatta. Arvioidakseen taustalla olevia syitä lääkityspoikkeamille, jotka johtuvat virheellisestä päivittäisestä annostuksesta viikoittaisen annostuksen sijaan, ja sen riskin vaikutuksia PRAC tarkasteli analyyseja, jotka oli tehty metotreksaattia sisältävien valmisteiden virheellistä päivittäistä käyttöä viikoittaisen käytön sijaan koskevista tapausraporteista, myös raporteista, jotka eivät sisältäneet haittatapahtumia. Raportit oli kerätty EudraVigilance-tietokannasta ajanjaksolta 1.1.2013–31.3.2018 sekä metotreksaattia sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijoiden toimittamista tiedoista, jotka sisälsivät analyyseja yritysten lääkevalvontatietokannoista ja kirjallisuudesta kerätyistä lääkityspoikkeamien tapausraporteista. Tiedot osoittivat, että vaikeita, henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yliannostapauksia, jotka johtuvat metotreksaattia sisältävien valmisteiden lääkityspoikkeamista, raportoidaan edelleen toteutetuista riskienminimointitoimista huolimatta. Vaikka metotreksaatin päivittäistä käyttöä viikoittaisen käytön sijaan raportoitiiin enimmäkseen oraalilla lääkemuodoilla muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa, pääasiassa nivelreumassa ja psoriasisissa, tapauksia ilmeni myös parenteraalisten valmistemuotojen käytössä, ja oli monia raportteja, joissa antoreittiä ei tarkennettu.

PRAC on tehnyt perusteellisen arvioinnin spontaanisti raportoiduista markkinoille tulon jälkeisistä tapauksista, ja vaikka joitakin olennaisia tietoja ei ole ehkä toimitettu kaikista spontaanisti raportoiduista markkinoille tulon jälkeisistä tapauksista, taustalla olevien syiden analyysi sai edelleen tukea kirjallisuustietojen arvioinnista, jossa kuvattiin tarkemmin metotreksaatin lääkitysvirhetapauksia. Terveystieteiden organisaatioilta saatu palaute auttoi myös edelleen ymmärtämään lääkitysvirheiden taustalla olevia syitä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC totesi, että edellä mainittu lääkityspoikkeamien riski voi ilmetä lääkitysprosessin kaikissa vaiheissa lääkkeen määräämisestä lääkkeen antoon. Lääkityspoikkeamien esiintymisen eri syyt on tunnistettu. Lääkityspoikkeamien taustalla olevina syinä havaittiin olevan epäselvyys, joka johtuu siitä, että valmiste on hyväksytty eri käyttöaiheisiin eri annostuksin, ja siitä, että pakkauksista puuttuvat selvät ja näkyvät varoitukset, joissa tiedotetaan kerran viikossa annostuksesta, sekä siitä, että käytössä on tukkupakkauksia. Myös tietämättömyys ja selvyys viikoittaisesta annostuksesta joissakin käyttöaiheissa oli toistuvasti esiintynyt havainto, eikä se rajoittunut vain potilastasolle. Sairaalaan menon tai hoidon siirtymisen laitosten tai lääkärin välillä havaittiin myös olevan taustalla oleva syy, joka johtuu tiedonvälityksen puutteesta potilaan ja lääkärin, lääkärin ja toisen lääkärin sekä lääkärin ja sairaanhoitajan välillä. Myös annosteluvirheitä on raportoitu. Tapausraporttien analyysit osoittivat, että iäkkäämmät potilaat olivat alttiimpia metotreksaatin virheelliselle päivittäiselle käytölle, sillä yli puolet raportoiduista tapauksista koski iäkkäitä (vähintään 65-vuotiaita). Myös muiden potilasalaryhmien havaittiin olevan riskipotilaita, kuten potilaat, joilla on huonontunut muisti ja kognitiivisten toimintojen heikkenemä, potilaat, joilla on näkövamma, potilaat, joiden on vaikeaa noudattaa kirjallisia ohjeita, potilaat, jotka jakavat viikoittaisen oraalisen metotreksaattiannoksensa, sekä potilaat, joilla on samanaikaisia sairauksia ja lääkityksiä.

Tämän arvioinnin pohjalta PRAC pohti potilaita ja terveydenhuollon ammattilaisia kuullen, miten jo toteutettuja riskienminimointitoimia voitaisiin edelleen vahvistaa ja pitäisikö lisätoimia ottaa käyttöön.

Terveystieteiden ammattilaisten ja potilaiden tietoisuuden lisäämiseksi kerran viikossa annostelusta, jota edellytetään joidenkin sairauksien hoidossa, ja heidän muistuttamiseksi tästä, sellaisten oraalisten metotreksaattia sisältävien valmisteiden, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa

---

<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.

annostelua, myyntiluvan haltijoita vaadittiin lisäämään, PSUSA-menettelyn (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) tuloksen mukaisesti, ulko- ja sisäpakkaukseen näkyvä muistutus, jossa potilaita kehoitetaan ottamaan valmiste kerran viikossa niissä käyttöaiheissa, jotka edellyttävät kerran viikossa annostelua. Havaittiin, että käytössä on monia eri sanamuotoja ja varoitustyyplejä hyvin vähäisistä mustalla tekstillä pakkauksen sivussa olevista tiedoista suurella punaisella kehyksellä varustettuihin, ulkopakkauksen useilla sivuilla oleviin tietoihin sisältäen kalenterin tai kohdan, johon lääkkeenottopäivä merkitään, sekä erilaisia varoitustekstejä. Näiden erojen perusteella PRAC suositteli tämän toimen toteutuksen yhtenäistämistä määrittämällä selvät, tiiviit ja yksiselitteiset varoitukset näiden valmisteiden ulko- ja sisäpakkauksiin. Lisäksi lääkityspoikkeamarisikin (päivittäinen otto/käyttö kerran viikossa oton/käytön sijaan) katsottiin olevan yleinen ongelma kaikille metotreksaattia sisältäville valmisteille, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua, vaikka parenteraalisista lääkemuodoista raportoitujen lääkityspoikkeamatapausten määrä olikin pienempi kuin oraalista valmistemuodoista raportoitujen. Tästä syystä PRAC katsoi, että metotreksaatin oraalisten valmistemuotojen ulkopakkauksiin sovittu näkyvä muistutus on lisättävä myös sellaisten metotreksaatin parenteraalisten valmistemuotojen ulkopakkauksiin, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua, ja että oraalisten valmistemuotojen sisäpakkauksiin sovittu lyhyempi varoitus lisätään parenteraalisten valmistemuotojen väli- (soveltuvin osin) ja sisäpakkauksiin. Samoin PSUSA-menettelyn tuloksena jo sovittu laatikoidun varoituksen lisääminen oraalisten valmistemuotojen valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 on esitettävä myös metotreksaatin parenteraalisten valmistetietojen valmistetiedoissa.

Lääkityspoikkeamat yhdistettiin myös tukkupakkausten käyttöön. Erityisesti raportoitiin, etteivät tukkupakkaukset, kuten lääkepurkit tai -putket, mahdollista seurantaa eli jäljellä olevien tablettien laskemista helposti, jolloin sekä potilaiden että heidän hoitajiensa on vaikeaa havaita virhettä. Lisäksi tukkupakkauksissa on se vaara, että varoitustiedot häviävät uudelleen pakatessa, mikä on yleinen käytäntö esimerkiksi hoitolaitoksissa/sairaaloissa. Tämän ongelman ratkaisemiseksi PRAC suositteli, että kaikkien metotreksaatin valmistemuotojen tukkupakkaukset, kuten lääkepurkit tai -putket, on korvattava läpipainopakkauksilla. Ottaen huomioon sen, että tällainen vaihto saattaa vaatia useita teknisiä muutoksia ja ettei metotreksaattivalmisteiden saatavuutta joissakin jäsenmaissa vaaranneta, PRAC sopi enintään neljän vuoden täytäntöönpanokaudesta tämän menettelyn loppuun saattamisen jälkeen.

Jotta voidaan minimoida lääkkeenmääräysvirheet, jotka johtuvat lääkkeen määrääjän tietämättömyydestä metotreksaatin kerran viikossa tapahtuvasta annostelusta autoimmuunisairauksien hoidossa, PRAC katsoi, että metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit. Kaikkien sellaisten metotreksaattia sisältävien valmisteiden, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua, valmistetietojen päivittämistä vastaavasti suositeltiin. Lisäksi sellaisten metotreksaattivalmisteiden, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua, valmistetietojen päivittämisen katsottiin olevan tarpeen, jotta terveydenhuollon ammattilaisia voidaan varoittaa rajaamaan oraalisen metotreksaatin käyttö sellaisille potilaille/hoitajille, jotka pystyvät noudattamaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua, koska metotreksaatin kerran viikossa tapahtuvan annostelun ymmärtäminen on tärkeää potilaiden tai heidän hoitajiensa tekemien annosteluvirheiden välttämiseksi ja jotta tätä erityistä hoito-ohjelmaa noudatettaisiin.

Lääkemääräyksen mukaisen annoksen jakamisen useisiin ottokertoihin raportoitiin olevan riskitekijä, eikä vankkaa näyttöä pystytty esittämään tällaisen hoito-ohjelman tehon tueksi eikä sellaisia potilasryhmiä tunnistettu, joilla annoksen jakamisen hyödyt olisivat lääkityspoikkeamarisikiä suuremmat. Lisäksi todettiin, että nykyisissä eurooppalaisissa hoitosuosituksissa ei mainita annoksen jakamisen mahdollisuutta. Kaiken kaikkiaan katsottiin, että tällainen käytäntö saattaa hämmentää

enemmän ja aiheuttaa enemmän lääkityspoikkeamia, eikä sitä siksi pidä suositella. Mikä tahansa valmistetietojen viittaus annoksen jakamiseen on siksi poistettava.

Jotta voidaan lisätä terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuutta lääkityspoikkeamien riskistä ja niiden seurauksista, katsottiin, että terveydenhuollon ammattilaisille on laadittava metotreksaatin oraalisia valmistemuotoja koskevia koulutusmateriaaleja tai niitä on päivitettävä, jos sellaisia on jo käytössä. Koulutusmateriaalissa tiedotetaan lääkityspoikkeamista johtuvasta kuolemaan johtavan yliannostuksen mahdollisuudesta, mukaan lukien päivittäinen käyttö viikoittaisen käytön sijaan, korostetaan tarvetta kertoa potilaille ja omaisille/hoitajille kerran viikossa tapahtuvasta annostelusta ja annetaan tietoa siitä, kuinka tärkeää on kirjoittaa lääkemääräykseen selvät ohjeet kerran viikossa annostelusta, määrittää lääkkeenottopäivä eikä käyttää lyhenteitä. Koulutusmateriaaliin on myös sisällytettävä muistutus apteekkihenkilökunnalle siitä, että heidän on puhuttava potilaan kanssa virheellisestä päivittäisestä annostelusta kerran viikossa tapahtuvan annostelun sijaan.

PRAC vaati myös pakkauksen sisään laitettavan tai ulkopakkaukseen kiinnitettävän potilaskortin laatimista. Tämän kortin katsottiin olevan tärkeä väline muistuttamaan potilasta valmisteen ottamisesta kerran viikossa, ilmoittamaan mahdollisesti kuolemaan johtavista vakavista haittavaikutuksista ja yliannostuksen oireista sekä toimista, joihin on ryhdyttävä oireiden ilmetessä, ja suosittelemaan potilaita näyttämään kortti sellaisille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka eivät ole perehtyneet heidän metotreksaattihoitoonsa, jotta he ovat tietoisia kerran viikossa tapahtuvasta annostelusta (esim. sairaalaan mentäessä, hoidon muuttuessa). Potilaan on kirjoitettava korttiin viikonpäivä, jolloin metotreksaattihoito otetaan.

Sellaisten lääkityspoikkeamien riski, jotka johtuvat virheellisestä päivittäisestä käytöstä viikoittaisen annostelun sijaan, on tärkeä tunnistettu riski, ja kaikilla metotreksaattia sisältävillä valmisteilla, joihin vaaditaan lisätoimia riskien minimoimiseksi (lääkepurkkien/-putkien korvaaminen läpipainopakkauksilla, koulutusmateriaalin ja potilaskortin käyttöönotto), on oltava käytössä riskienhallintasuunnitelma, jossa luetellaan kaikki sovitut lääkevalvontatoimet ja riskienminimointitoimet.

Jotta saadaan lisätietoja lääkityspoikkeamiin johtavista syistä ja voidaan estää niitä riittävästi, sekä sovittujen riskienminimointitoimien tehokkuuden mittauksen tukena, kaikkia myyntiluvan haltijoita vaaditaan laatimaan kohdennettu seurantakysely ja käyttämään sitä PRAC:n kanssa sovitusti kaikkien metotreksaatin käytön yhteydessä raportoiduissa, yliannostukseen johtaneissa lääkityspoikkeamissa.

Lisäksi sovittiin terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetusta tiedotteesta yhdessä viestintäsuunnitelman kanssa. Näiden avulla voidaan tiedottaa asianomaisia terveydenhuollon ammattilaisia uusista suosituksista ja sovitusta riskienminimointitoimista.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntiluvulle asetetaan sovitut ehdot ja kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja toteutetaan muut riskienminimointitoimet.

### **PRAC:n suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tarkasteli metotreksaattia sisältäviä lääkevalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn mukaisesti.
- PRAC arvioi kaikki metotreksaattia sisältävistä valmisteista toimitetut tiedot lääkityspoikkeamien tärkeän tunnistetun riskin suhteen, kun kerran viikossa otettavaksi tarkoitettua metotreksaattia otetaan vahingossa päivittäin, tämän riskin taustalla olevat syyt

sekä toteutettujen riskienminimointitoimien tehokkuuden. Näihin kuuluivat myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset vastaukset sekä potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten näkemykset.

- PRAC tutki edellä mainitun lääkityspoikkeamariskin taustalla olevia syitä ja havaitsi, että lääkityspoikkeamia voi esiintyä lääkitysprosessin kaikissa vaiheissa.
- PRAC havaitsi, että vaikeita, henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yliannostapauksia, jotka johtuvat metotreksaattia sisältävien valmisteiden lääkityspoikkeamista, raportoidaan edelleen ja että toteutetut riskienminimointitoimet eivät ole olleet riittävän tehokkaita estämään lääkityspoikkeamia, varsinkaan metotreksaatin oraalisten valmistemuotojen käytössä.
- PRAC katsoi, että nykyisiä riskienminimointitoimia on vahvistettava edelleen siten, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua, valmistetietoihin lisätään varoituksia ja ulko-, väli- ja sisäpakkauksiin näkyviä muistutuksia, sekä oraalisessa että parenteraalisessa käytössä.
- Lisäksi PRAC suositteli myös muita muutoksia kaikkien sellaisten metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin, joiden vähintään yksi käyttöaihe edellyttää kerran viikossa annostelua. Valmistetietoihin on sisällytettävä tieto siitä, että vain metotreksaattia sisältävien valmisteiden käyttöön perehtyneet lääkärit saavat määrätä niitä ja että terveydenhuollon ammattilaisten on varmistettava, että potilaat tai heidän hoitajansa pystyvät noudattamaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua. Lisäksi annoksen jakamista moniin ottokertoihin ei enää suositella.
- Huomioituaan metotreksaatin oraalisten valmistemuotojen virheellisestä päivittäisestä annosta raportoitujen ilmoitusten määrän PRAC katsoi, että terveydenhuollon ammattilaisille on laadittava näitä valmisteita koskevia koulutusmateriaaleja tai niitä on päivitettävä, jos sellaisia on jo käytössä, sovittujen tärkeimpien kohtien mukaisesti, ja lääkevalmisteen mukana on toimitettava potilaskortti tietoisuuden lisäämiseksi edelleen. Myös sovittiin, että kaikkien metotreksaatin tablettimuotoisten valmisteiden osalta nykyisin käytössä olevat lääkepurkit ja -putket on korvattava läpipainopakkauksilla. Nämä riskienminimointitoimet on esitettävä riskinhallintasuunnitelmassa.
- Lisäksi sovittiin terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetusta tiedotteesta yhdessä viestintäsuunnitelman kanssa.
- PRAC lopuksi sopi kohdennetun seurantakyselyn käytöstä kaikissa metotreksaatin käytön yhteydessä raportoiduissa, yliannostukseen johtaneissa lääkityspoikkeamatapauksissa.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntiluvulle asetetaan sovitut ehdot ja kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja toteutetaan muut riskienminimointitoimet.

Näin ollen komitea suosittelee, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Arvioituaan PRAC:n suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että metotreksaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.