

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Metotreksat je odobren u Europskoj uniji od 1960-ih. Indiciran je u liječenju različitih vrsta raka kao što su akutna limfoblastična leukemija (ALL) i različita upalna stanja, uključujući reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijazu i psorijatični artritis te kao pomoćna terapija s pošteđnom primjenom steroida kod Crohnove bolesti.

Svaka skupina indikacija ima različit raspored primjene:

- za liječenje raka mogu se koristiti različiti rasporedi primjene, uključujući dnevno doziranje;
- za liječenje autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest i druge autoimune bolesti za koje je potrebno imunosupresivno liječenje, propisuje se kao niska pojedinačna doza jedanput tjedno.

Lijekovi koji sadrže metotreksat odobreni su u svim državama članicama EU-a, a dostupni su u obliku oralne ili parenteralne formulacije ili kao obje farmaceutske formulacije.

Prijavljeni su ozbiljni slučajevi predoziranja, katkad sa smrtnim ishodom u bolesnika koji su za indikacije koje zahtijevaju tjedno doziranje nehotice primali lijek jedanput dnevno umjesto jedanput tjedno. Unatoč već uvedenim dodatnim mjerama za smanjenje rizika i dalje su pristizale prijave.

Stoga je Španjolska 22. ožujka 2018. pokrenula postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu temeljnih uzroka i učinka rizika od medikacijskih pogrešaka na omjer koristi i rizika za oralne formulacije metotreksata i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti.

PRAC je nadalje tijekom plenarne sjednice u travnju 2018. zaključio da treba proširiti područje primjene kako bi se obuhvatile i parenteralne formulacije metotreksata s obzirom na niz slučajeva prijavljenih s tim formulacijama, a kako je za metotreksat u velikom broju slučajeva prijavljen „netočan raspored primjene doze“, put primjene i farmaceutski oblik nisu navedeni.

PRAC je 11. srpnja 2019. donio preporuku koju je zatim razmatrao Odbor za lijekove za humanu uporabu u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Rizici povezani s neprimjerenom dnevnom umjesto tjednom primjenom metotreksata čine metotreksat jednim od najpoznatijih lijekova visokog rizika kod kojih su česte medikacijske pogreške. Sustavni pregled koji su proveli Saedder i suradnici (2014.)<sup>1</sup> pokazao je da je 47 % svih ozbiljnih medikacijskih pogrešaka uzrokovalo samo sedam skupina lijekova, pri čemu je po postotku incidenata metotreksat na vrhu liste. Nadalje, od 74 članka koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u pregled, njih 73 sadržavalo je informacije o ozbiljnoj nuspojavi prouzročenoj medikacijskom pogreškom pri primjeni metotreksata (iz Sustava za prijavljivanje nuspojava američke Agencije za hranu i lijekove). Pogreške pri primjeni niskih doza metotreksata peroralno koje su bile štetne ili su imale smrtni ishod prijavljuju se od početka 1996. Institutu za prakse sigurnog davanja lijekova (ISMP) i objavljuju u više od 50 njegovih biltena, ali usprkos tome i brojnim mjerama za smanjenje rizika, metotreksat je i dalje tema dokumentiranih ozbiljnih medikacijskih pogrešaka (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.

Unatoč postojećim mjerama za smanjenje rizika, u EU-u/EGP-u i dalje dolazi do medikacijskih pogrešaka. Kako bi procijenio temeljne uzroke i učinak rizika od medikacijskih pogrešaka zbog nehotičnog dnevnog umjesto tjednog doziranja, PRAC je razmotrio analize izvješća o slučajevima nehotične dnevne umjesto tjedne primjene lijekova koji sadrže metotreksat, uključujući izvješća bez štetnih događaja, za razdoblje od 1. siječnja 2013. do 31. ožujka 2018. godine iz baze podataka EudraVigilance, kao i iz podataka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metotreksat, a koji su uključivali analize izvješća o slučajevima medikacijskih pogrešaka iz baza podataka poduzeća o farmakovigilanciji i iz literature. Podatci su pokazali da se unatoč postojećim mjerama za smanjenje rizika i dalje prijavljuju teški, po život opasni i smrtni slučajevi predoziranja zbog medikacijskih pogrešaka pri primjeni lijekova koji sadrže metotreksat. Iako je dnevna primjena umjesto primjene jedanput tjedno uglavnom prijavljivana za oblike metotreksata za peroralnu primjenu u neonkološkim indikacijama, ponajprije kod reumatoidnog artritisa i psorijaze, takvih je slučajeva bilo i pri primjeni parenteralnih formulacija, te je bilo mnogo prijava u kojima nije naveden put primjene.

PRAC je proveo opsežnu procjenu spontano prijavljenih slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i iako neki relevantni podatci nisu bili navedeni u svim spontano prijavljenim slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet, analiza osnovnog uzroka dodatno je potkrijepljena procjenom podataka iz literature koji pružaju detaljniji opis slučajeva medikacijskih pogrešaka pri primjeni metotreksata. Povratne informacije dobivene od organizacija zdravstvenih radnika ujedno su omogućile daljnji uvid u temeljne uzroke pogrešaka.

Na temelju dostupnih podataka, PRAC je uočio da se prethodno naveden rizik od medikacijskih pogrešaka može pojaviti u svim fazama liječenja, od prepisivanja do primjene. Utvrđeni su različiti razlozi za pojavu medikacijskih pogrešaka. Utvrđeno je da su temeljni uzroci medikacijskih pogrešaka bili nejasnoća, zbog toga što je lijek odobren u različitim indikacijama s različitim rasporedima doziranja, nedostatak jasnih i vidljivih upozorenja o rasporedu doziranja na pakiranju jedanput tjedno i upotreba skupnog pakiranja. Neupućenost i nejasnoće u pogledu rasporeda doziranja jedanput tjedno u nekim indikacijama ponavljali su se i nisu bili ograničeni samo na bolesnike. Kao temeljni uzroci također su zabilježeni prijem u bolnicu i prijenos skrbi između ustanova i liječnika zbog slabe ili nedostatne komunikacije između bolesnika/liječnika, liječnika/liječnika, liječnika/medicinske sestre. Prijavljene su i pogreške pri izdavanju lijeka. Analize izvješća o slučajevima pokazale su da je starija populacija bolesnika bila sklonija nehotičnoj dnevnoj primjeni metotreksata, pri čemu se starija populacija (65 godina ili stariji) navodi u više od polovice slučajeva. Utvrđeno je da su i druge podskupine bolesnika izložene riziku, primjerice bolesnici s oštećenjem pamćenja i kognitivnih funkcija, bolesnici s oštećenjem vida, bolesnici s poteškoćama u praćenju pisanih uputa, bolesnici koji svoju tjednu oralnu dozu metotreksata dijele na više uzimanja, bolesnici s komorbiditetima koji istodobno uzimaju druge lijekove.

U kontekstu ovog pregleda, PRAC je u okviru savjetovanja s bolesnicima i zdravstvenim radnicima raspravljao o tome kako se postojeće mjere za smanjenje rizika mogu dodatno ojačati i treba li provesti dodatne mjere.

Kako bi se podigla razina osviještenosti i podsjetilo zdravstvene radnike i bolesnike na tjedni raspored doziranja koji je potreban za liječenje nekih bolesti, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metotreksat za peroralnu primjenu s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno zatraženo je, kao rezultat postupka PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), stavljanje vizualnog podsjetnika na vanjsko i unutarnje pakiranje lijeka kako bi se upozorilo bolesnike da uzimaju lijek jedanput tjedno za indikacije za koje je potrebno doziranje jedanput tjedno. Uočeno je kako je upotrijebljeno više različitih tekstova i oblika upozorenja, od informacija na jednoj strani pakiranja otisnutih vrlo malim slovima crne boje do informacija u velikom crvenom okviru na više strana vanjskog pakiranja, uključivanja kalendara ili

mjesta za obilježavanje dana uzimanja lijeka, s različitim tekstovima upozorenja. S obzirom na razlike, PRAC je preporučio povećanje dosljednosti u provedbi ove mjere utvrđivanjem jasnih, sažetih i nedvosmislenih upozorenja za vanjsko i unutarnje pakiranje tih lijekova. Osim toga, iako je broj slučajeva s prijavljenim medikacijskim pogreškama pri primjeni parenteralnih formulacija bio manji nego kod oralnih formulacija, rizik od medikacijske pogreške zbog dnevnog uzimanja/primjene umjesto jedanput tjedno smatra se općim problemom koji se odnosi na sve lijekove koji sadrže metotreksat s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno. Stoga je PRAC smatrao da vizualni podsjetnik određen za vanjsko pakiranje oralnih formulacija metotreksata treba staviti i na vanjsko pakiranje parenteralnih formulacija metotreksata s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno, te da kraće upozorenje određeno za unutarnje pakiranje oralnih formulacija treba staviti na srednje pakiranje (gdje je primjenjivo) i unutarnje pakiranje parenteralnih formulacija. Slično tome, uokvireno upozorenje u dijelu 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za koje je već odlučeno da će se dodati informacijama o lijeku za oralne formulacije kao rezultat postupka PSUSA, također bi trebalo biti navedeno u informacijama o lijeku za parenteralne formulacije metotreksata.

Medikacijske pogreške bile su povezane i s upotrebom skupnog pakiranja. Konkretno, prijavljeno je da skupno pakiranje poput bočica ili epruveta ne omogućuje praćenje, tj. lako prebrojavanje preostalih tableta, zbog čega je bolesnicima i njegovateljima teško uočiti pogrešku. Osim toga, skupno pakiranje povezano je s rizikom od gubitka upozorenja pri ponovnom pakiranju, a to je uobičajena praksa u npr. medicinskim centrima / bolnicama. Kako bi se riješilo to pitanje, PRAC je preporučio da se za sve formulacije metotreksata u tabletama skupno pakiranje poput bočica ili epruveta zamijeni blisterima. Uzimajući u obzir činjenicu da bi za takvu zamjenu moglo biti potrebno nekoliko tehničkih izmjena te kako se ne bi ugrozila dostupnost formulacija metotreksata u nekim državama članicama, PRAC je utvrdio razdoblje provedbe u trajanju do četiri godine nakon završetka ovog postupka.

Kako bi se smanjio rizik od pogrešaka pri propisivanju lijeka zbog toga što liječnik koji propisuje lijek nije upoznat s tjednim rasporedom doziranja metotreksata za liječenje autoimunih bolesti, PRAC je smatrao da metotreksat trebaju propisivati samo liječnici koji imaju stručno znanje o primjeni metotreksata te u cijelosti razumiju rizike liječenja metotreksatom. U skladu s time preporučeno je ažuriranje informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže metotreksat s najmanje jednom indikacijom za koju je potreban raspored doziranja jedanput tjedno. Osim toga, s obzirom na to da je raspored doziranja metotreksata jedanput tjedno presudan za izbjegavanje pogrešaka bolesnika ili njihovih njegovatelja kad je riječ o doziranju te za pridržavanje tog posebnog rasporeda liječenja, smatralo se da je potrebno provesti ažuriranje informacija o lijeku za lijekove koji sadrže metotreksat s najmanje jednom indikacijom za koju je potreban raspored doziranja jedanput tjedno kako bi se zdravstvene radnike upozorilo da ograniče upotrebu metotreksata za peroralnu primjenu na bolesnike/njegovatelje koji se mogu pridržavati rasporeda doziranja jedanput tjedno.

Podjela propisane doze na više uzimanja prijavljena je kao čimbenik rizika za medikacijske pogreške te se nisu mogli pružiti pouzdani dokazi u prilog učinkovitosti tog režima ili za utvrđivanje skupine bolesnika u kojih će koristi od podjele doze nadmašiti rizik od medikacijskih pogrešaka. Ujedno je uočeno da se u postojećim europskim smjernicama ne spominje mogućnost podjele doze. Općenito, smatralo se da takva praksa može dovesti do daljnjih nejasnoća i novih medikacijskih pogrešaka te se stoga ne preporučuje. Stoga treba izbrisati svako upućivanje na podjelu doze u informacijama o lijeku.

Kako bi se podigla razina osviještenosti zdravstvenih radnika o riziku od medikacijskih pogrešaka i njihovim mogućim posljedicama, smatralo se da bi za oralne formulacije metotreksata trebalo izraditi edukacijske materijale za zdravstvene radnike ili ih ažurirati ako već postoje, kako bi ih se obavijestilo o mogućem predoziranju sa smrtnim ishodom zbog medikacijskih pogrešaka, uključujući dnevnu primjenu umjesto primjene jedanput tjedno, naglasila potreba informiranja bolesnika i rodbine/njegovatelja o doziranju jedanput tjedno te pružile informacije o važnosti toga da se u

receptima navedu jasne upute o doziranju jedanput tjedno, utvrdi dan uzimanja lijeka, te da se ne koriste skraćenice. Edukacijski materijali trebali bi sadržavati i podsjetnik za ljekarnika da savjetuje bolesnike u pogledu nehotičnog dnevnog doziranja umjesto doziranja jedanput tjedno.

Osim toga, PRAC je zatražio da se izradi kartica za bolesnika koja će se umetnuti u pakiranje ili pričvrstiti na vanjsko pakiranje lijeka. Smatralo se da je ta kartica potrebna kako bi se podsjetilo bolesnike da uzimaju lijek samo jedanput tjedno, pružile informacije o ozbiljnim nuspojavama koje mogu biti smrtonosne, simptomima predoziranja i koracima koje trebaju poduzeti u slučaju pojave simptoma, te kako bi se bolesnike savjetovalo da pokažu karticu i upozore sve zdravstvene radnike koji nisu upoznati s njihovim liječenjem metotreksatom na raspored doziranja jedanput tjedno (npr. pri prijemu u bolnicu, promjeni njegovatelja). Bolesnik bi trebao na karticu napisati dan u tjednu koji je određen za liječenje metotreksatom.

Rizik od medikacijskih pogrešaka uslijed nehotičnog dnevnog doziranja umjesto doziranja jedanput tjedno važan je utvrđen rizik, te je za sve lijekove koji sadrže metotreksat za koje su potrebne dodatne mjere za smanjenje rizika kako bi se taj rizik riješio (tj. zamjena bočica/epruveta blisterima, uvođenje edukacijskih materijala i kartica za bolesnike), potrebno uspostaviti plan upravljanja rizikom s navedenim svim farmakovigilancijskim aktivnostima i dogovorenim mjerama za smanjenje rizika.

Kako bi se steklo dodatno znanje o razlozima koji vode do medikacijskih pogrešaka i na odgovarajući način ih se spriječilo, te kako bi se podržalo mjerenje učinkovitosti dogovorenih mjera za smanjenje rizika, od svih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zahtijeva se da provedu i koriste ciljane upitnike za praćenje, kako je to odredio PRAC, za sve medikacijske pogreške koje su prijavljene za metotreksat te koje su rezultirale predoziranjem.

Dogovorena je i izravna komunikacija sa zdravstvenim radnicima zajedno s planom komunikacije kako bi se relevantni zdravstveni radnici obavijestili o novim preporukama i dogovorenim mjerama za smanjenje rizika.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metotreksat i dalje povoljan, uz pridržavanje dogovorenih uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere za smanjenje rizika.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže metotreksat;
- PRAC je razmotrio sve dostavljene podatke za lijekove koji sadrže metotreksat u vezi s važnim utvrđenim rizikom od medikacijskih pogrešaka pri liječenju metotreksatom koji je namijenjen za primjenu jedanput tjedno a greškom se uzima svaki dan, temeljne uzroke tog rizika i učinkovitost postojećih mjera za smanjenje rizika. To uključuje i odgovore koje su napismeno dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i mišljenja bolesnika i zdravstvenih radnika;
- PRAC je istražio temeljne uzroke prethodno navedenog rizika od medikacijskih pogrešaka te je uočio da se one mogu pojaviti u svim fazama liječenja;
- PRAC je zamijetio da se i dalje prijavljuju teški, po život opasni i smrtni slučajevi predoziranja zbog medikacijskih pogrešaka pri primjeni lijekova koji sadrže metotreksat te da postojeće mjere za smanjenje rizika nisu bile dovoljno učinkovite u sprečavanju medikacijskih pogrešaka, osobito pri primjeni oralnih formulacija metotreksata;

- PRAC je zaključio da je potrebno dodatno ojačati postojeće mjere za smanjenje rizika dodavanjem upozorenja u informacije o lijeku i vizualnih podsjetnika na vanjsko pakiranje, srednje pakiranje i unutarnje pakiranje lijekova za peroralnu i parenteralnu primjenu koji sadrže metotreksat s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno;
- Nadalje, PRAC je preporučio i druge izmjene informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže metotreksat s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno kako bi se uvrstilo da ih trebaju propisivati samo liječnici koji imaju stručno znanje o primjeni lijekova koji sadrže metotreksat te da zdravstveni radnici trebaju osigurati da bolesnici ili njihovi negovatelji mogu slijediti raspored doziranja jednom tjedno. Nadalje, podjela doze na više uzimanja ne smije se više preporučivati;
- Uzimajući u obzir broj prijavljenih nehotičnih dnevnih primjena oralnih formulacija metotreksata, PRAC je zaključio da je za te lijekove u skladu s dogovorenim ključnim elementima potrebno izraditi edukacijske materijale za zdravstvene radnike ili ih ažurirati ako već postoje, te da uz lijek treba osigurati i karticu za bolesnika kako bi se dodatno podigla razina osviještenosti. Kad je riječ o svim formulacijama metotreksata u tabletama, zaključeno je da je bočice i epruvete koje se trenutačno upotrebljavaju kao unutarnje pakiranje potrebno zamijeniti blisterima. Te je mjere za smanjenje rizika potrebno prikazati u planu upravljanja rizikom.
- Dogovorena je i izravna komunikacija sa zdravstvenim radnicima, zajedno s planom komunikacije;
- Naposljetku, PRAC je zaključio da se za sve prijavljene slučajeve medikacijskih pogrešaka pri primjeni metotreksata koje su rezultirale predoziranjem trebaju koristiti ciljani upitnici za praćenje.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metotreksat i dalje povoljan, uz pridržavanje dogovorenih uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere za smanjenje rizika.

Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metotreksat.

### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metotreksat i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže metotreksat.