

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A metotrexát az 1960-as évek óta engedélyezett az Európai Unióban. Daganatok, például akut limfoblasztos leukémia (ALL), valamint számos gyulladáscsökkentő betegség, köztük a reumatoid arthritisz, a juvenilis idiopátiás arthritisz, a pikkelysömör és az arthritisz pszoriatica, illetve „szteroidspóroló” adjuváns terápiaként Crohn-betegség kezelésére javallott.

A javallatok mindegyik csoportjában eltérő az adagolási rend:

- Daganatok kezelésében különböző adagolási rendeket használhatnak, beleértve a napi adagolást;
- Az olyan autoimmun betegségek kezelésében, amelyek immunszuppresszív terápiát igényelnek, mint például a reumatoid arthritisz, pikkelysömör, Crohn-betegség és egyéb autoimmun betegségek, egyszeri, alacsony dózisban, hetente egyszer írják elő.

A metotrexát tartamú készítmények valamennyi EU tagállamban engedélyezettek, és orális, parenterális vagy mindkét formában vannak forgalomban.

Túladagolás súlyos, akár halálos kimenetelű eseteiről számoltak be olyan betegeknél, akik véletlenül hetente egy alkalom helyett naponta kapták a gyógyszert olyan javallatok esetén, amelyeknél hetenkénti adagolás szükséges. A már bevezetett, kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések ellenére továbbra is érkeztek jelentések.

2018. március 22-én a Spanyolország ezért a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a gyógyszerelési hibák hátterében álló okokat és annak hatását a metotrexátot tartalmazó, orális készítmények előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC továbbá 2018. áprilisi plenáris ülésén úgy döntött, hogy kiterjeszti a vizsgálat hatályát a metotrexát parenterális gyógyszerformáira is, mivel ezen készítményekkel kapcsolatosan is esetekről tettek jelentést, és számos esetben, amelyet „helytelen adagolási rend” címen jelentettek a metotrexáttal kapcsolatosan, az alkalmazás módját és a gyógyszerformát nem tüntették fel.

2019. július 11-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A metotrexát hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő, helytelen használatával kapcsolatos kockázatok miatt a metotrexát egyike a legismertebb, magas kockázatú gyógyszereknek, amelyek hajlamosak a gyógyszerelési hibákra. Saedder és munkatársai (2014)<sup>1</sup> szisztematikus áttekintése felfedte, hogy a súlyos gyógyszerelési hibák 47%-át csupán hét gyógyszerosztály okozta, amelyek közül a metotrexát szerepel az első helyen az események nagy arányánál. Továbbá a 74 közlemény közül, melyek megfeleltek az áttekintés beválasztási feltételeinek, 73 tartalmazott adatokat a metotrexáttal kapcsolatos gyógyszerelési hiba által kiváltott, súlyos, nem kívánt gyógyszerhatásra vonatkozóan (az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság (FDA) nemkívánatos esemény jelentő rendszere alapján). Az 1996. év elejétől kezdve káros hatásokkal járó vagy halálos kimenetelű hibákról tettek jelentést az alacsony dózisú orális metotrexát alkalmazásával kapcsolatosan a biztonságos gyógyszerelési gyakorlattal foglalkozó intézetnek (ISMP), és több mint 50 hírlevelében

<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.

közölték le, azonban ennek és a számos kockázatminimalizáló intézkedésnek ellenére a metotrexát kapcsán továbbra is előfordulnak dokumentált, súlyos gyógyszerelési hibák (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

Az EU-ban/EGT-ben az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések ellenére még mindig előfordul gyógyszerelési hiba. A hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő, véletlen alkalmazásból eredő gyógyszerelési hibák kockázatának háttérében álló okok és hatásának vizsgálata érdekében a PRAC megvizsgálta a metotrexát tartalmú készítményeknek a hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő, véletlen alkalmazásával kapcsolatos esettanulmányok elemzését, beleértve a nemkívánatos eseménnyel nem járó jelentéseket is, 2013. január 1. és 2018. március 31. között az EudraVigilance adatbázisból, valamint a metotrexát tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyének jogosultjai által benyújtott adatokból, amelyek magukba foglalták a vállalatok farmakovigilanciái adatbázisából származó és a szakirodalomban publikált, gyógyszerelési hibával kapcsolatos esettanulmányok elemzéseit. Az adatok azt mutatták, hogy az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések ellenére továbbra is érkeznek jelentések a metotrexát tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos gyógyszerelési hibákból eredő túladagolás súlyos, életveszélyes és halálos kimenetelű eseteiről. Míg a metotrexát hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő alkalmazásáról főként az orális gyógyszerforma esetén és nem onkológiai javallatokban számoltak be, főként reumatoid artritisz és pikkelysömör esetében, előfordultak esetek a parenterális gyógyszerforma kapcsán is, illetve számos jelentésben nem adták meg alkalmazás módját.

A PRAC elvégezte a spontán jelentett, forgalomba hozatal utáni esetek kiterjedt vizsgálatát, és bár egyes releváns adatokat nem feltétlenül adtak meg minden spontán jelentett, forgalomba hozatal utáni esetről, a háttérben álló okok elemzését megerősítette a szakirodalmi adatok vizsgálata, amely még részletesebb leírást adott a metotrexát gyógyszerelési hibával kapcsolatos esetekről. Az egészségügyi szakemberek szervezeteitől kapott visszajelzés szintén további betekintést adott a hibák okaiba.

A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC megjegyezte, hogy a gyógyszerelési hibák fent említett kockázata a gyógyszerelési folyamat bármely stádiumában előfordulhat a felírástól a beadásig. A gyógyszerelési hibák előfordulásának háttérében különböző okokat azonosítottak. A gyógyszerelési hibák háttérében álló okokként azonosították az abból adódó félreérthetőséget, hogy a készítmény különböző javallatokban és különböző adagolásokkal engedélyezett, valamint a világos és látható figyelmeztetések hiányát a csomagoláson, amelyek felhívják a figyelmet a hetente egyszeri alkalmazásra, illetve a nagy kiszerelésű csomagolás használatát. Egyes javallatoknál a hetente egyszeri adagolási rend ismeretének és egyértelműségének hiánya szintén visszatérő jelenség volt és nem korlátozott a betegek szintjére. A kórházi felvételt, valamint a beteg áthelyezését az intézetek és orvosok között szintén okként jelölték meg a beteg-orvos, orvos-orvos és orvos-ápoló között a hiányzó vagy nem megfelelő kommunikáció következtében. Gyógyszerkiadási hibákról is beszámoltak. Az esettanulmányok elemzése azt mutatták, hogy az idősebb betegcsoport hajlamosabb volt a metotrexát véletlen naponta történő alkalmazására, az esetjelentések több mint fele az időskorosztályt (legalább 65 éves) érintette. Azt találták, hogy a betegek egyéb alcsoportjai is kockázatnak vannak kitéve, például memória- vagy kognitív funkciók zavarában, illetve látászavarban szenvedő betegek, olyan betegek, akiknek nehézséget okoz az írásos utasítások követése, olyan betegek, akik szétosztják a heti metotrexát dózisukat, valamint társbetegségekben szenvedő vagy más gyógyszereket szedő betegek.

A jelen áttekintés kontextusában a betegekkel és az egészségügyi szakemberekkel történő egyeztetés alapján a PRAC megvitatta, hogy a már érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedéseket hogyan lehetne tovább erősíteni, és szükséges-e újabb intézkedéseket bevezetni.

---

<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.

Hogy felhívják az egészségügyi szakemberek és a betegek figyelmét és emlékeztessék őket arra, hogy egyes betegségek kezelésénél hetente egyszeri adagolás szükséges, az olyan orális metotrexát tartalmú készítmények esetében, amelyek legalább egy olyan javallattal rendelkeznek, amely hetente egyszeri alkalmazást igényel, az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUSA) eredményeként felkérték a forgalombahozatali engedélyének jogosultjait, hogy a külső és közvetlen csomagoláson tüntessenek fel egy vizuális emlékeztetőt, amely figyelmezteti a betegeket arra, hogy a készítményt hetente egyszer kell bevenni azon javallatok esetében, amelyek hetente egyszeri alkalmazást igényelnek. Megjegyezték, hogy több különböző szövegezésű és stílusú figyelmeztetést illesztettek be, a csomagolás egyik oldalán szereplő, nagyon kis információtól fekete írással a külső csomagolás több oldalán feltüntetett, nagyméretű, piros keretes tájékoztatásig, a gyógyszereszedés napjának megjelölésére szolgáló naptár vagy terület, valamint különböző figyelmeztető szövegek beillesztéséig. Az eltérések fényében a PRAC fokozott következetességet javasolt ezen intézkedés megvalósítását illetően azáltal, hogy világos, tömör és egyértelmű figyelmeztetéseket határoznak meg ezen készítmények külső és belső csomagolása számára. Ezenfelül, bár a parenterális gyógyszerformákkal kapcsolatos gyógyszerelési hibákról beszámoló esetek száma alacsonyabb volt, mint az orális készítmények esetében, a hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő bevétel/alkalmazás általi gyógyszerelési hiba kockázatát általános problémának tartják minden metotrexát tartalmú készítmény esetén, amelynél legalább egy olyan javallat engedélyezett, amely hetente egyszeri adagolást igényel. Ebből fakadóan a PRAC azon a véleményen volt, hogy a metotrexát orális gyógyszerformáinak külső csomagolása esetén a megegyezés szerinti vizuális emlékeztetőt a metotrexát parenterális gyógyszerformáinak külső csomagolásán is fel kell tüntetni, ha legalább egy olyan javallata van, amely hetente egyszeri adagolást igényel, továbbá, hogy az orális gyógyszerformák közvetlen csomagolása esetében a megegyezés szerinti, rövidebb figyelmeztetést a parenterális készítmények köztes (ha van ilyen) és közvetlen csomagolásán is fel kell tüntetni. Ehhez hasonlóan az alkalmazási előírás 4.2 pontjában szereplő, keretes figyelmeztetést, amelynek az orális készítmények terméktájékoztatójába történő beillesztéséről már megállapodtak az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés eredményeként, fel kell tüntetni a parenterális metotrexát készítmények terméktájékoztatójában is.

Gyógyszerelési hibák fordultak elő a nagy kiszerezésű csomagolások használatával kapcsolatosan is. Nevezetesen arról számoltak be, hogy a nagy kiszerezésű csomagolások, mint a tartályok és tubusok, nem teszik lehetővé a megmaradó tabletták nyomon követését, vagyis egyszerű megszámlolását, így a beteg és a gondozó számára is nehezzé válik a hiba észlelése. Ezenfelül a nagy kiszerezésű csomagolásnál fennáll annak a kockázata, hogy elveszik az információ az újracsomagolásnál, amely például általános gyakorlat az egészségügyi központokban/kórházakban. Ennek megoldására a PRAC azt javasolta, hogy a metotrexát tablettás készítményei esetén a nagy kiszerezésű csomagolást, mint a tartály és a tubus, cseréljék buborékcsomagolásra. Figyelembe véve, hogy ez a csere számos technikai módosítást igényelhet, valamint annak érdekében, hogy ne veszélyeztessék a metotrexát tartalmú készítmények elérhetőségét egyes tagállamokban, a PRAC a jelen eljárás befejezését követő, legfeljebb 4 éves végrehajtási időszakot határozott meg.

Az autoimmun betegségek kezelésében a felíró orvosnak a metotrexát hetente egyszeri adagolási rendjét illető ismereteinek hiányából eredő felírási hibák kockázatának minimalizálása érdekében a PRAC azon a véleményen volt, hogy a metotrexátot csak olyan orvosok rendelhessék el, akik jártasak a metotrexát alkalmazásában és teljes mértékben tisztában vannak a metotrexát kezelés kockázataival. Ennek megfelelően a terméktájékoztató frissítését javasolták minden olyan metotrexát készítmény esetében, amely legalább egy olyan javallattal rendelkezik, amely hetente egyszeri adagolást igényel. Továbbá, mivel a beteg vagy gondozója által elkövetett adagolási hibák elkerülése érdekében nélkülözhetetlen a metotrexát hetente egyszeri adagolásának megértése, valamint annak érdekében, hogy betartsák ezt a speciális kezelési rendet, a terméktájékoztató frissítését tartották szükségesnek az olyan metotrexát készítmények esetében, amelyek legalább egy olyan javallattal rendelkeznek, amely hetente egyszeri adagolást igényel, hogy így felhívják az egészségügyi

szakemberek figyelmét arra, hogy azokra a betegekre/gonozókra korlátozzák a metotrexát alkalmazását, akik képesek betartani a hetente egyszeri adagolási rendet.

A felírt dózis több alkalomra történő szétosztását a gyógyszerelési hibák kockázati tényezőjeként jelölték meg, és nem tudtak robusztus bizonyítékokat benyújtani ezen adagolás hatékonyságának alátámasztására, illetve egy olyan betegcsoportot azonosítani, akik számára a dózis szétosztásából eredő előnyök meghaladnák a gyógyszerelési hibák kockázatát. Azt is megjegyezték, hogy a jelenlegi európai irányelvek nem említik a dózis szétosztásának lehetőségét. Összességében úgy vélték, hogy ez a gyakorlat több zavart okozhat és több gyógyszerelési hibához vezethet, ezért nem javasolt. Ebből adódóan a terméktájékoztatóban a dózis szétosztására történő hivatkozásokat törölni kell.

Annak érdekében, hogy felhívják az egészségügyi szakemberek figyelmét a gyógyszerelési hibák kockázatára és azok lehetséges következményeire, úgy vélték, hogy az orális metotrexát készítmények esetén az egészségügyi szakemberek számára oktatási anyagokat kell készíteni vagy azt frissíteni, ha már létezik ilyen, hogy tájékoztassák őket a gyógyszerelési hibákból (köztük a hetente egyszeri alkalom helyett naponta történő adagolásból) eredő, halálos kimenetelű túladagolás lehetőségére, illetve, hogy hangsúlyozzák a betegek és hozzátartozók/gonozók tájékoztatásának szükségességét, és információkat adjanak annak fontosságáról, hogy a hetente egyszeri adagolásra vonatkozóan világos utasításokkal lássák el a receptet, megjelölve a bevétel napját, és ne használjanak rövidítéseket. Az oktatási anyagnak tartalmaznia kell egy emlékeztetőt is a gyógyszerészek számára, hogy világosítsák fel a betegeket a hetente egyszeri alkalom helyett véletlen napi adagolással kapcsolatosan.

Ezenfelül a PRAC egy betegkártya kialakítását kérte, amelyet a külső csomagolásba kell helyezni vagy arra ráerősíteni. Ezt a kártyát szükséges eszköznek tartották, hogy emlékeztessék a betegeket arra, hogy a gyógyszert hetente egyszer vegyék be, valamint, hogy tájékoztassák őket a súlyos mellékhatásokról, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek, a túladagolás tüneteiről és azokról a teendőkről, amelyek a tünetek megjelenése esetén szükségesek, illetve, hogy azt javasolják a betegeknek, hogy mutassák meg a kártyát minden olyan egészségügyi szakembernek, aki nem ismeri a hetente egyszer alkalmazott metotrexát kezelésüket (például kórházi felvételkor, áthelyezésnél). A betegnek meg kell jelölnie a kártyán a hétnek azon napját, amikor a metotrexátot be kell vennie.

A hetente egyszeri alkalom helyett véletlen naponta történő alkalmazásból eredő gyógyszerelési hibák kockázata egy fontos azonosított kockázat, és minden olyan metotrexát tartalmú készítménynek, amelynél további kockázatminimalizáló intézkedésekre van szükség ezen kockázat kezelésére (vagyis tartályok/tubusok lecserélése buborékcsoomagolásra, oktatási anyag és betegkártya bevezetése), rendelkeznie kell egy érvényben lévő kockázatkezelési tervvel, amely felsorolja az összes farmakovigilanciális tevékenységet és a megállapodás szerinti kockázatminimalizáló intézkedéseket.

Hogy további ismereteket szerezzenek azokkal az okokkal kapcsolatosan, amelyek a gyógyszerelési hibákhoz vezetnek, és azokat megfelelő módon megelőzzék, valamint a megállapodás szerinti kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának mérését alátámasztandó, megkérték a forgalombahozatali engedély valamennyi jogosultját, hogy vezessenek be és használjanak egy célzott utánkövetési kérdőívet, amelyről a PRAC megállapodott, a metotrexáttal kapcsolatosan jelentett, és túladagoláshoz vezető, összes gyógyszerelési hiba esetén.

Megállapodtak az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásban is egy kommunikációs tervvel együttesen, hogy tájékoztassák a releváns egészségügyi szakembereket az új ajánlásokról és a megállapodás szerinti kockázatminimalizáló intézkedésekről.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy ítélte meg, hogy a metotrexát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalombahozatali engedélyekben szereplő feltételek mellett, és

figyelembe véve a terméktájékoztató elfogadott módosításait és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

## A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a metotrexát tartamú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a metotrexát tartalmú készítményekre vonatkozóan benyújtott adatok összességét a gyógyszerelési hibák fontos, azonosított kockázatával kapcsolatosan, amikor a hetente egyszeri adagolásra szánt metotrexátot tévesen naponta alkalmazzák, az ezen kockázat hátterében álló okokat, valamint az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, valamint a betegek és az egészségügyi szakemberek nézeteit.
- A PRAC tanulmányozta a fent említett gyógyszerelési hibák kockázatának hátterében álló okokat, és megállapította, hogy ezek a gyógyszerelési folyamat bármely stádiumában előfordulhatnak.
- A PRAC megjegyezte, hogy továbbra is érkeznek jelentések a gyógyszerelési hibából adódó, súlyos, életveszélyes és halálos kimenetelű túladagolások eseteiről a metotrexát tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatosan, és az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések nem voltak kellően hatékonyak a gyógyszerelési hibák megelőzésében, különösen az orális metotrexát készítmények esetében.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedéseket tovább kell erősíteni azáltal, hogy figyelmeztetéseket illesztenek be a terméktájékoztatóba és vizuális emlékeztetőket tüntetnek fel a külső, köztes és közvetlen csomagoláson azoknál a metotrexát tartalmú készítményeknél, amelyek legalább egy olyan javallattal rendelkeznek, amely hetente egyszeri adagolást igényel, mind orális, mind parenterális alkalmazás esetén.
- Ezenfelül a PRAC a terméktájékoztató egyéb módosításait is javasolta minden olyan metotrexát tartalmú készítménynél, amely legalább egy olyan javallattal rendelkezik, amely hetente egyszeri adagolást igényel, továbbá beillesztették, hogy kizárólag a metotrexát tartalmú gyógyszerek használatában tapasztalattal rendelkező orvosok írhatják fel ezeket, és az egészségügyi szakembereknek meg kell győződniük arról, hogy a betegek vagy gondozóik képesek betartani a hetente egyszeri adagolást. Emellett a dózis szétosztása több alkalomra a továbbiakban már nem javasolt.
- Figyelembe véve az orális metotrexát készítmények véletlen naponta egyszeri alkalmazásáról szóló jelentések számát, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezen készítmények esetében az egészségügyi szakemberek számára oktatási anyagokat kell készíteni vagy frissíteni azt, ha már létezik ilyen, a megállapodás szerinti kulcselemeknek megfelelően, valamint egy betegkártyát kell mellékelni a készítményhez, hogy még inkább felhívják a figyelmet. Arról is megállapodtak, hogy az összes tabletta formájú metotrexát készítmény esetében a jelenleg közvetlen csomagolásként használt tartályokat és tubusokat buborékcsoomagolásra kell cserélni. Ezeket a kockázatminimalizáló intézkedéseket bele kell foglalni a kockázatkezelési tervbe.
- Megállapodtak továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásról és egy kommunikációs tervről.

- A PRAC végül megállapodott arról, hogy célzott utánkövetési kérdőívet kell használni a metotrexáttal kapcsolatosan jelentett és túladagoláshoz vezető, összes gyógyszerelési hiba esetén.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy ítélte meg, hogy a metotrexát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalombahozatali engedélyekben szereplő feltételek mellett, és figyelembe véve a terméktájékoztató elfogadott módosításait és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

Ennek következtében a bizottság a metotrexát tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosítást javasolt.

### **A CHMP véleménye**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a metotrexát tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a metotrexát tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.