

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Europos Sąjungoje metotreksatas įregistruotas nuo 7-ojo dešimtmečio. Šis vaistas skirtas gydyti vėžinius susirgimus, kaip antai ūminę limfoblastinę leukemiją (ŪLL), ir įvairias uždegimines ligas, įskaitant reumatoidinį artritą, jaunatvinį idiopatinį artritą, psoriazę ir psoriazinį artritą, taip pat vartojamas taikant steroidus tausojančią pagalbinę terapiją (angl. *steroid sparing adjunctive therapy*) sergant Krono liga.

Kiekviena indikacijų grupė susijusi su skirtingu vaistų vartojimo grafiku:

- gydant vėžį, vaistai vartojami pagal įvairius grafikus, pvz., vaistas gali būti vartojamas kiekvieną dieną;
- gydant autoimunines ligas, kurioms būtina imunosupresinė terapija, kaip antai reumatoidinį artritą, psoriazę, Krono ligą ir kitas autoimunines ligas, vaistai skiriami nedidelėmis dozėmis ir vartojami kartą per savaitę.

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, įregistruota visose ES valstybėse narėse; galima įsigyti tiek geriamųjų, tiek parenterinių arba abiejų rūšių preparatų.

Gauta pranešimų apie rimtus perdozavimo atvejus ir kai kurie iš jų buvo mirtini – pagal indikacijas, kurioms esant šiuos vaistus reikia vartoti kas savaitę, pacientai per neapdairumą juos vartojo ne kartą per savaitę, o kartą per parą. Nepaisant jau įgyvendintų papildomų rizikos mažinimo priemonių, ir toliau buvo gaunama tokių pranešimų.

Todėl 2018 m. kovo 22 d. Ispanija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti esmines gydymo metotreksatu klaidų rizikos priežastis ir poveikį geriamosios formos metotreksato naudai ir rizikos santykiui, taip pat pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

Be to, 2018 m. balandžio mėn. įvykusiame plenariniame posėdyje PRAC sutarė išplėsti šios procedūros apimtį ir į ją taip pat įtraukti parenteriniu būdu vartojamus metotreksato preparatus – atsižvelgdamas į pranešimus apie keletą atvejų, susijusių ir su tokiais preparatais, taip pat dėl to, kad labai daug atvejų, kai buvo pranešta apie netinkamą metotreksato vartojimo grafiką, nebuvo nurodytas vaisto vartojimo būdas ir farmacinė forma.

2019 m. liepos 11 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Dėl rizikos, susijusios su netinkamu vaistų vartojimu, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, metotreksatas yra vienas iš geriausiai žinomų didelę riziką keliančių vaistų, kuriuos vartojant dažnai daromos gydymo klaidos. Saedder ir kolegų atlikta sisteminė peržiūra (2014 m.)¹ atskleidė, kad 47 proc. visų rimtų gydymo vaistais klaidų padaryta vartojant vos septynių klasių vaistus, o pagal incidentų procentinę dalį metotreksatas yra šio sąrašo viršuje. Be to, iš 74 straipsnių, kurie atitiko įtraukimo į peržiūrą kriterijus, 73-uose buvo pateikta informacija apie rimtą nepageidaujamą reakciją, kurią lėmė gydymo metotreksatu klaida (rasta JAV maisto ir vaistų agentūros (FDA) pranešimo apie nepageidaujamus reiškinius sistemoje). Nuo 1996 m. pradžios apie sveikatai pakenkusias arba mirtinas gydymo vaistais klaidas vartojant nedideles geriamojo

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.

metotreksato dozes buvo pranešama Saugios gydymo praktikos institutui (angl. *Institute for Safe Medication Practices, ISMP*), apie jas paskelbta daugiau kaip 50-yje šio instituto naujienlaiškių, bet nepaisant šio fakto ir daugelio rizikos mažinimo priemonių, metotreksatas ir toliau minimas rimtas gydymo vaistais klaidas patvirtinančiuose dokumentuose (Grissinger, 2018²).

Nepaisant įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių, ES ir (arba) EEE valstybėse toliau registruojami gydymo vaistais klaidų atvejai. Siekdamas įvertinti gydymo vaistais klaidų, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, rizikos esmines priežastis ir poveikį, PRAC apsvarstė pranešimų apie netinkamo vaistų vartojimo, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą atvejus, įskaitant 2013 m. sausio 1 d.–2018 m. kovo 31 d. duomenų bazėje *EudraVigilance* užregistruotus pranešimus, kuriuose nebuvo pateikta informacijos apie nepageidaujamus reiškinius, ir duomenis, kuriuos pateikė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, registruotojai, analizes, įskaitant bendrovių farmakologinio budrumo duomenų bazėse užregistruotų ir literatūroje aprašytų pranešimų apie gydymo vaistais klaidų atvejus analizes. Šie duomenys atskleidė, kad, nepaisant taikomų rizikos mažinimo priemonių, ir toliau gaunama pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir mirtinus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, perdozavimo atvejus, kuriuos lemia gydymo vaistais klaidos. Nors dauguma pranešimų apie atvejus, kai metotreksatas per neapdairumą buvo vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, buvo susiję su geriamųjų formų preparatais, vartojamais pagal neonkologines indikacijas, daugiausia dėl reumatoidinio artrito ir psoriazės, taip pat užregistruota atvejų, susijusių su parenteriniais preparatais, be to, gauta daug pranešimų, kuriuose nebuvo nurodytas vaisto vartojimo būdas.

PRAC atliko išsamų spontanių pranešimų apie po vaistų pateikimo rinkai užregistruotus atvejus ir nors tam tikri svarbūs duomenys buvo pateikti ne visuose tokiuose pranešimuose, esminių priežasčių analizė buvo papildyta moksliniuose straipsniuose, kuriuose išsamiau aprašyti gydymo metotreksatu klaidų atvejai, pateiktų duomenų vertinimu. Dar daugiau informacijos apie esmines gydymo vaistais klaidų priežastis suteikė sveikatos priežiūros specialistų organizacijos, kurios pateikė savo pastabas.

Remdamasis turimais duomenimis, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad pirmiau minėta gydymo vaistais klaidų rizika gali kilti visuose gydymo vaistais proceso etapuose – nuo vaistų išrašymo iki jų vartojimo. Nustatytos skirtingos gydymo vaistais klaidos. Nustatyta, kad esminės gydymo vaistais klaidų priežastys yra dviprasmiškumas dėl to, kad tas pats vaistinis preparatas įregistruotas pagal kelias skirtingas indikacijas, kurioms esant jis vartojamas pagal skirtingus dozavimo grafikus, ir tai, kad ant pakuotės nepateikta aiškių ir gerai matomų įspėjimų dėl vaisto vartojimo kartą per savaitę, be to, vaistas nesupakuotas atskirais vienetais. Žinių ir aiškumo apie kassavaitinį pagal tam tikras indikacijas vartojamų vaistų dozavimo grafiką stoka taip pat buvo pasikartojanti gydymo vaistais klaidų priežastis ir dėl to tokias klaidas darė ne tik pacientai. Hospitalizavimas ir paciento priežiūros perdavimas iš vienos institucijos kitai ir iš vieno gydytojo į kito rankas taip pat išryškėjo kaip viena iš esminių gydymo vaistais klaidų priežasčių, kurią lemia neveiksminga pacientų ir gydytojų, gydytojų tarpusavio bei gydytojų ir slaugytojų komunikacija arba tokios komunikacijos nebuvimas. Taip pat gauta pranešimų apie netinkamo vaistų išdavimo atvejus. Pranešimų apie individualius atvejus analizės atskleidė, kad senyvų pacientų populiacijoje metotreksatas dažniau per neapdairumą vartojamas kartą per parą – su senyvų pacientų (65 metų ir vyresnių) populiacija susiję daugiau kaip pusė atvejų, apie kuriuos buvo pranešta. Taip pat nustatyti kiti pacientų, kuriems kyla tokia rizika, pogrupiai: pacientai, kurių sutrikusi atmintis ir kognityvinės funkcijos, pacientai, kurių sutrikęs regėjimas, pacientai, kuriems sunku suprasti rašytinius nurodymus, pacientai, kurie savaitinę geriamojo metotreksato dozę vartoja dalimis, taip pat pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis ir tuo pat metu vartojantys kitus vaistus.

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.

Šios peržiūros procedūros metu PRAC, konsultuodamasis su pacientais ir sveikatos priežiūros specialistais, aptarė, kaip būtų galima dar labiau sugriežtinti jau taikomas rizikos mažinimo priemones, ir ar nereikėtų įgyvendinti daugiau priemonių.

Užbaigus periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo procedūrą (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), siekiant geriau informuoti sveikatos priežiūros specialistus bei pacientus ir jiems priminti apie tai, kad gydant kai kurias ligas vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, geriamųjų vaistinių preparatų su metotreksatu, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, registruotojams nurodyta ant išorinės ir pirminės pakuočių atspausdinti vaizdinį priminimą, kuriuo pacientai būtų įspėti apie tai, kad esant indikacijoms, pagal kurias tas vaistas vartojamas kartą per savaitę, tą vaistinį preparatą reikia vartoti kartą per savaitę. Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad ant metotreksato pakuočių buvo spausdinami įvairių formuluočių ir stiliaus įspėjimai – nuo labai nedidelį plotą užimančios juoda spalva užrašytos informacijos ant vienos pakuotės pusės iki didelį plotą užimančios raudona spalva įrėmintos informacijos ant kelių išorinės pakuotės pusių, taip pat buvo spausdinamas kalendorius arba vieta, kurioje galima pažymėti vaisto vartojimo dieną, ir skirtingi įspėjimų tekstai. Atsižvelgdamas į šiuos skirtumus, PRAC rekomendavo nuosekliau įgyvendinti šią priemonę, apibrėžiant aiškia, glausta ir nedviprasmišką įspėjimų, kurie turėtų būti atspausdinti ant šių vaistinių preparatų išorinės ir vidinės pakuočių, formuluotę. Be to, nors pranešimų apie gydymo vaistais klaidas vartojant parenterinius preparatus gauta mažiau, nei susijusių su geriamaisiais preparatais, gydymo vaistais klaidų, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, rizika laikoma bendra problema, būdinga visiems vaistiniams preparatams su metotreksatu, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę. Dėl šios priežasties PRAC laikėsi nuomonės, kad vaizdinį priminimą, kurį buvo sutarta atspausdinti ant geriamųjų metotreksato preparatų išorinės pakuotės, taip pat reikėtų atspausdinti ant parenterinių metotreksato preparatų, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, išorinės pakuotės, o trumpesnį įspėjimą, kurį buvo sutarta atspausdinti ant geriamųjų preparatų pirminės pakuotės, – ant parenterinių preparatų tarpinės (kai taikytina) ir pirminės pakuočių. Be to, įrėmintas įspėjimas preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje, kurį po PASP procedūros jau buvo sutarta įtraukti į geriamųjų preparatų informacinius dokumentus, taip pat turėtų atsirasti parenterinių metotreksato preparatų informaciniuose dokumentuose.

Gydymo vaistais klaidos taip pat buvo susietos su tuo, kad vaistai nebuvo supakuoti atskirais vienetais. Visų pirma, nustatyta, kad kai vaistas nesupakuotas atskiromis dozėmis, pvz., supakuotas buteliukuose arba vamzdiniuose indeliuose, neįmanoma atsekti, kiek vaisto suvartota, t. y. sunku suskaičiuoti, kiek liko tablečių, todėl tiek pacientams, tiek juos prižiūrintiems asmenims sunku pastebėti klaidą. Be to, kai vaistas nesupakuotas atskiromis dozėmis, įspėjamoji informacija gali pasimesti, kai vaistas perpakuojamas, o tai yra dažna praktika, pvz., medicinos centruose ir (arba) ligoninėse. Siekdamas išspręsti šį klausimą, PRAC rekomendavo visų tablečių formos metotreksato preparatų pakuotes, kuriuose vaistai nesupakuoti atskirais vienetais, pvz., buteliukus arba vamzdnis indelius, pakeisti lizdinėmis plokštelėmis. Atsižvelgdamas į tai, kad dėl tokio pakeitimo gali tekti atlikti kelis techninius pakeitimus, ir siekdamas nepakenkti metotreksato preparatų prieinamumui kai kuriose valstybėse narėse, PRAC sutarė dėl iki 4 metų trukmės įgyvendinimo laikotarpio, kuris bus pradėtas skaičiuoti nuo šios procedūros pabaigos.

PRAC laikėsi nuomonės, kad, siekiant sumažinti vaistų skyrimo klaidų dėl nepakankamų vaistą skiriančio gydytojo žinių apie tai, kad gydant autoimunines ligas metotreksatą reikia vartoti kartą per savaitę, riziką, metotreksatą turėtų skirti tik tie gydytojai, kurie turi praktinių gydymo metotreksatu žinių ir visapusiškai išmano apie metotreksato terapijos riziką. Dėl to rekomenduota atnaujinti visų metotreksato preparatų, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, informacinius dokumentus. Be to, kadangi siekiant išvengti pacientų arba juos slaugančių asmenų daromų dozavimo klaidų ir užtikrinti, kad būtų laikomasi tokio ypatingo gydymo grafiko, itin svarbu

suprasti, kad metotreksatas vartojamas kartą per savaitę, nuspręsta, kad būtina atnaujinti metotreksato preparatų, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, informacinius dokumentus, siekiant įspėti sveikatos priežiūros specialistus, kad geriamasis metotreksatas turėtų būti skiriamas tik jeigu pacientai (juos slaugantys asmenys) pajėgia laikytis kas savaitinio vaisto vartojimo grafiko.

Paskirtos dozės padalijimas į kelias dalis buvo nurodytas kaip vienas iš gydymo vaistais klaidų rizikos veiksnių ir nepateikta jokių patikimų įrodymų, kad toks gydymo režimas yra veiksmingas, arba pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientų grupes, kuriems dozės padalijimo į kelias dalis nauda būtų didesnė už gydymo vaistais klaidų riziką. Taip pat buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad šiuo metu patvirtintose europinėse gairėse nenurodyta, kad vaisto dozę galima padalinti į kelias dalis. Apskritai laikytasi nuomonės, kad tokia praktika gali sukelti daugiau painiavos ir lemti daugiau gydymo vaistais klaidų, todėl jos nereikėtų rekomenduoti. Dėl šios priežasties iš preparato informacinių dokumentų reikėtų išbraukti bet kokią informaciją apie vaisto dozės padalijimą į kelias dalis.

Nuspręsta, kad, siekiant didinti sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie gydymo vaistais klaidų riziką ir jų galimas pasekmes, reikėtų parengti arba (jeigu jau parengta) atnaujinti sveikatos priežiūros specialistams skirtą mokomąją medžiagą, kad jie būtų informuoti apie galimą mirtiną metotreksato geriamųjų preparatų perdozavimą dėl gydymo vaistais klaidų, įskaitant tuos atvejus, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, taip pat siekiant atkreipti jų dėmesį į būtinybę informuoti pacientus ir jų šeimos narius ir (arba) juos slaugančius asmenis apie tai, kad vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, ir pateikti informaciją apie tai, kaip svarbu recepte aiškiai nurodyti, kad vaistas turėtų būti vartojamas kartą per savaitę, taip pat nurodyti konkrečią vaisto vartojimo dieną ir nevartoti santrumpų. Mokomojoje medžiagoje taip pat turėtų būti priminta vaistininkams, kad jie turėtų patarti pacientams dėl neapdairaus vaisto vartojimo kartą per parą, kai jį reikia vartoti kartą per savaitę.

Be to, PRAC paprašė parengti paciento kortelę, kurią būtų galima įdėti į išorinę pakuotę arba prie jos pritvirtinti. Laikytasi nuomonės, kad tokia kortelė yra būtina priemonė, siekiant priminti pacientams vartoti vaistą kartą per savaitę, taip pat informuoti juos apie rimtus nepageidaujamus reiškinius, kurie gali būti mirtini, ir apie perdozavimo simptomus ir veiksmus, kurių reikėtų imtis pasireiškus tokiems simptomams, taip pat kad reikia rekomenduoti pacientams parodyti šią kortelę ir įspėti visus sveikatos priežiūros specialistus, kurie nežino apie jiems taikomą gydymą metotreksatu, apie tai, kad šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę (pvz., patekus į lignoninę, keičiantis priežiūros paslaugoms). Kortelėje pacientas turėtų įrašyti savaitės dieną, kurią metotreksatas turėtų būti vartojamas.

Gydymo vaistais klaidos, kai vaistas per neapdairumą vartojamas ne kartą per savaitę, o kartą per parą, yra nustatyta svarbi rizika ir visų preparatų su metotreksatu, kuriuos vartojant būtina imtis papildomų rizikos mažinimo priemonių tokiai rizikai sumažinti (pvz., buteliukus ir (arba) vamzdelius indelius pakeisti lizdinėmis plokštelėmis, parengti mokomąją medžiagą ir paciento kortelę), atveju turėtų būti parengtas rizikos valdymo planas, kuriame turėtų būti nurodyta visa farmakologinio budrumo veikla ir rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Siekiant sukaupti daugiau žinių apie priežastis, kurios lemia gydymo vaistais klaidas, ir tinkamai užkirsti joms kelią, taip pat siekiant padėti įvertinti sutartų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, kaip sutarta PRAC, visiems registruotojams buvo nurodyta parengti ir pranešant apie visas gydymo metotreksatu klaidas, dėl kurių pacientai perdozavo šio vaisto, naudoti tikslinį tolesnio stebėjimo klausimą.

Taip pat sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos plano siekiant informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie naujas rekomendacijas ir rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, dėl kurių buvo sutarta, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus bei kitas rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato;
- PRAC apsvarstė visus pateiktus duomenis apie vaistinius preparatus su metotreksatu, susijusius su nustatyta svarbia gydymo klaidų, kai vartoti kartą per savaitę skirtas metotreksatas per neapdairumą vartojamas kartą per parą, rizika, tokios rizikos priežastimis ir jau taikomų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumu, įskaitant registruotojų raštu pateiktus atsakymus ir pacientų bei sveikatos priežiūros specialistų nuomones;
- PRAC ištyrė minėtos gydymo vaistais klaidų rizikos esmines priežastis ir atkreipė dėmesį į tai, kad tokių klaidų gali įvykti visuose gydymo vaistais proceso etapuose;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad toliau gaunama pranešimų apie sunkius, gyvybei pavojingus ir mirtinus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, perdozavimo atvejus, kuriuos lemia gydymo vaistais klaidos, ir kad taikomos rizikos mažinimo priemonės nepakankamai veiksmingos siekiant išvengti gydymo vaistais klaidų, ypač vartojant geriamuosius metotreksato preparatus;
- PRAC priėjo prie išvados, kad reikia dar labiau sugriežtinti šiuo metu taikomas rizikos mažinimo priemones, tiek geriamųjų, tiek parenterinių vaistinių preparatų su metotreksatu, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, informacinius dokumentus papildant atitinkamais įspėjimais, o išorinę, tarpinę ir pirminę pakuotes – vaizdiniais priminimais;
- Be to, PRAC taip pat rekomendavo padaryti kitus visų preparatų su metotreksatu, pagal kurių bent vieną indikaciją šį vaistą reikia vartoti kartą per savaitę, informacinių dokumentų pakeitimus, kad į juos būtų įtraukta informacija apie tai, kad vaistus, kurių sudėtyje yra metotreksato, turėtų skirti tik praktinių gydymo šiais vaistais žinių turintys gydytojai ir kad sveikatos priežiūros specialistai turėtų įsitikinti, kad pacientai arba juos slaugantys asmenys galės laikytis kassavaitinio vaisto vartojimo grafiko. Be to, nebeturėtų būti rekomenduojama padalinti paskirtą vaisto dozę į kelias dalis;
- atsižvelgdamas į gautų pranešimų apie per neapdairumą kartą per parą vartotus geriamuosius metotreksato preparatus skaičių, PRAC priėjo prie išvados, kad, siekiant dar labiau didinti informuotumą, reikėtų parengti arba (jeigu jau parengta) atnaujinti sveikatos priežiūros specialistams skirtą mokomąją medžiagą apie šiuos preparatus, į ją įtraukiant pagrindinę informaciją dėl kurios buvo sutarta, taip pat reikėtų parengti paciento kortelę, kuri būtų pridedama prie vaistinio preparato. Taip pat buvo sutarta visų tablečių formos metotreksato preparatų pirmines pakuotes, jeigu tai yra buteliukai ir vamzdiniai indeliai, pakeisti lizdinėmis plokštelėmis. Šios rizikos mažinimo priemonės turėtų būti įtrauktos į rizikos valdymo planą;
- taip pat buvo sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos plano;

- galiausiai PRAC sutarė, kad, pranešant apie visus gydymo metotreksatu klaidų, dėl kurių pacientai perdozavo šio vaisto, atvejus, reikėtų naudoti tikslinius tolesnio stebėjimo klausimynus.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, dėl kurių buvo sutarta, atsižvelgiant į preparato informacinių dokumentų pakeitimus bei kitas rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Dėl šios priežasties CHMP rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metotreksato, registracijos pažymėjimų sąlygas.