

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Metotreksāts Eiropas Savienībā ir reģistrēts kopš 20. gadsimta 60. gadiem. Tas ir indicēts ļaundabīgu audzēju, piemēram, akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL), un dažādu iekaisuma slimību, to vidū reimatoīdā artrīta, juvenila idiopātiska artrīta, psoriāzes un psoriātiska artrīta ārstēšanai un kā steroīdu lietošanu mazinošs papildlīdzeklis, ārstējot Krona slimību.

Katrai indikāciju grupai ir atšķirīga lietošanas shēma:

- vēža ārstēšanai var izmantot dažādas lietošanas shēmas, to vidū lietošanu katru dienu;
- ar imūnsupresīvu terapiju ārstējamu autoimūnu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta, psoriāzes, Krona slimības un citu autoimūnu slimību gadījumā to paraksta vienā mazā reizes devā lietošanai vienreiz nedēļā.

Metotreksātu saturošas zāles ir reģistrētas visās ES dalībvalstīs, un tās ir pieejama iekšķīgi lietojama vai parenterāla zāļu forma vai tās abas.

Pacientiem, kuri netīši saņēmuši zāles vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā indikācijām, kuru gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, ziņots par nopietniem un dažkārt letāliem pārdozēšanas gadījumiem. Neraugoties uz jau īstenotajiem papildu riska mazināšanas pasākumiem, aizvien tiek saņemti ziņojumi.

Tāpēc 2018. gada 22. martā Spānija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūto datu izvērtēšanas, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) izvērtēt pamatcēloņus un ietekmi, kādu zāļu lietošanas kļūdu risks atstāj uz metotreksāta iekšķīgi lietojamās zāļu formas ieguvuma un riska attiecību, un sniegt ieteikumu, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, vai to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC 2018. gada aprīļa plenārsēdē vienojās paplašināt vērtējamo preparātu loku un iekļaut arī metotreksāta parenterālās zāļu formas, ņemot vērā gadījumu skaitu, par kuriem ziņots, lietojot šīs zāļu formas, un arī faktu, ka lielā skaitā gadījumu, kas metotreksātam raksturoti kā "nepareiza devas ievadīšanas shēma", ievadīšanas veids un zāļu forma nav norādīta.

PRAC 2019. gada 11. jūlijā sniedza ieteikumu, kuru CHMP ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

### **Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Risks, kas saistīts ar metotreksāta neatbilstošu lietošanu vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā, padara metotreksātu par vienu no zināmākajām augsta riska zālēm, kuras lietojot, iespējamās kļūdas.

Saedder un kolēģu sagatavotajā sistemātiskajā pārskatā (2014)<sup>1</sup> konstatēts, ka 47 % visu nopietno zāļu lietošanas kļūdu gadījumu izraisīja tikai septiņas grupas pārstāvošas zāles. Procentuāli gadījumu skaits metotreksātam bija vislielākais. No 74 publikācijām, kas atbilda iekļaušanas kritērijiem, 73 bija ietverta informācija par nopietnu nevēlamu blakusparādību, kuras cēlonis ir ar metotreksātu saistīta zāļu lietošanas kļūda (informācija atrasta FDA Nevēlamo notikumu ziņošanas sistēmā). Kopš 1996. gada sākuma Drošas zāļu lietošanas institūtam (*Institute for Safe Medication Practices; ISMP*) ziņots par nelabvēlīgām vai letālām kļūdām, iekšķīgi lietojot mazu metotreksāta devu. Šī informācija publicēta vairāk nekā 50 informatīvos izdevumos, taču, neraugoties uz šo un vairākiem riska

<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.

mazināšanas pasākumiem, metotreksāts aizvien tiek minēts nopietnu zāļu lietošanas kļūdu dokumentācijā (Grissinger, 2018 <sup>2</sup>).

Neraugoties uz īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem, ES/EEZ aizvien tiek konstatētas zāļu lietošanas kļūdas. Lai novērtētu pamatcēloņus un zāļu lietošanas kļūdu riska ietekmi saistībā ar netīšu zāļu lietošanu vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā, *PRAC* izvērtēja analīzes par gadījumiem, kad metotreksātu saturošas zāles netīši lietotas vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā, tostarp ziņojumus, kuros nav minēti nevēlami notikumi, par laika periodu no 2013. gada 1. janvāra līdz 2018. gada 31. martam, informāciju iegūstot no *EudraVigilance* datubāzes, kā arī izmantojot metotreksātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtos datus, kas ietvēra zāļu lietošanas kļūdu gadījumu ziņojumu analīzes no uzņēmumu farmakovigilances datubāzēm un literatūras. Dati liecināja, ka, neraugoties uz īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem, aizvien tiek ziņots par smagiem, dzīvībai bīstamiem un letāliem pārdozēšanas gadījumiem metotreksātu saturošu zāļu lietošanas kļūdu dēļ. Lai gan par metotreksāta lietošanu vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā ar perorālām zāļu formām ziņots lielākoties neonkoloģisku indikāciju, galvenokārt reimatoīdā artrīta un psoriāzes gadījumā, šādi gadījumi ir konstatēti arī parenterālām zāļu formām, kā arī ir saņemti daudzi ziņojumi, kuros lietošanas veids nav norādīts.

*PRAC* veica spontāni ziņoto pēcreģistrācijas gadījumu plašu novērtēšanu, un, lai gan daži nozīmīgi dati visiem spontāni ziņotajiem pēcreģistrācijas gadījumiem nebija norādīti, pamatcēloņa analīzi pamatoja arī, novērtējot literatūras datus, kas sniedza izvērstāku informāciju par metotreksāta lietošanas kļūdu gadījumiem. Arī no veselības aprūpes profesionālajām organizācijām saņemtā informācija sniedza papildu datus par kļūdu pamatcēloņiem.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* ņēma vērā, ka iepriekš minētais zāļu lietošanas kļūdu risks var rasties visos zāļu lietošanas posmos no zāļu parakstīšanas līdz ievadīšanai. Zāļu lietošanas kļūdām konstatēti dažādi iemesli. Par zāļu lietošanas kļūdu pamatcēloņiem tika atzīta neskaidrā situācija, kas saistīta ar zāļu reģistrāciju dažādām indikācijām ar dažādām dozēšanas shēmām un skaidru un redzamu brīdinājumu par nepieciešamību zāles lietot vienreiz nedēļā neesamība uz iepakojuma, kā arī nefasēta iepakojuma izmantošana. Arī nezināšana un neskaidrība par zāļu lietošanu vienreiz nedēļā dažu indikāciju gadījumā tika minēta vairākkārt un ne tikai pacienta līmenī. Par pamatcēloni tika atzīta arī hospitalizācija un vairāku iestāžu un ārstu iesaistīšanās aprūpē sliktas vai neesošas saziņas dēļ starp pacientu un ārstu, starp dažādiem ārstiem un starp ārstu un medmāsu. Ir ziņots arī par izsniegšanas kļūdām. Ziņoto gadījumu analīzes liecināja, ka gados vecāku pacientu populācijā nosliece uz netīšu metotreksāta lietošanu vienreiz dienā bija lielāka, un vairāk nekā puse ziņoto gadījumu bija konstatēti gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem vai vecākiem). Tika konstatētas arī citas riskam pakļautu pacientu apakšgrupas, piemēram, pacienti ar atmiņas un kognitīvo funkciju traucējumiem, pacienti ar redzes traucējumiem, pacienti, kuriem ir grūti ievērot rakstiskus norādījumus, pacienti, kuri sadala reizi nedēļā lietojamo perorālo metotreksāta devu, pacienti, kuriem ir blakus slimības un kuri lieto citas zāles.

Šā pārskata kontekstā *PRAC*, konsultējoties ar pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem, apsprieda, kā varētu pastiprināt jau īstenotos riska mazināšanas pasākumus un vai vajadzētu īstenot papildu pasākumus.

Lai uzlabotu informētību un atgādinātu veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, ka dažu indikāciju gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, perorāli lietojamu metotreksātu saturošu zāļu, kurām ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika izteikts lūgums *PSUSA* (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) rezultātā uz

<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.

ārējā un tiešā iepakojuma izvietot vizuālu atgādni, lai brīdinātu pacientus, ka ir indikācijas, kurām zālēs jālieto vienreiz nedēļā. *PRAC* ņēma vērā, ka ir ieviesti daudz dažādi formulējumi un brīdinājumu veidi, no ļoti nelielas informācijas uz vienas iepakojuma puses melnā krāsā līdz plašai ar sarkanu rāmi apvilktai informācijai uz ārējā iepakojuma vairākām pusēm, ir izvietots kalendārs vai atvēlēta vieta, kur atzīmēt lietošanas dienu, kā arī tiek izmantoti atšķirīgi brīdinājuma teksti. Ņemot vērā atšķirības, *PRAC* ieteica rūpīgāk īstenot šo pasākumu, definējot skaidrus, precīzus un viennozīmīgus brīdinājumus izvietošanai uz šo zāļu ārējā un iekšējā iepakojuma. Lai gan par zāļu lietošanas kļūdām ar parenterālām zāļu formām ziņots retāk nekā ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām, risku, kas saistīts ar zāļu kļūdainu lietošanu vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā, uzskata par vispārēju problēmu visām metotreksātu saturošām zālēm, kurām reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā. Tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka vizuālā atgādne, kas apstiprināta metotreksāta iekšķīgi lietojamo zāļu formu ārējam iepakojumam, jāizvieto arī uz tādu parenterāli ievadāmo zāļu ārējā iepakojuma, kurām ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, un ka uz parenterālo zāļu formu starpiepakojuma (ja tāds ir) un tiešā iepakojuma jāizvieto īsākais iekšķīgi lietojamo zāļu formu tiešajam iepakojumam apstiprinātais brīdinājums. Arī zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā iekļautais ierāmētais brīdinājums, kas *PSUSA* procedūras rezultātā jau apstiprināts pievienošanai iekšķīgi lietojamo zāļu informācijai, jāatspoguļo arī metotreksāta parenterālo zāļu formu informācijā.

Zāļu lietošanas kļūdas bija saistītas arī ar nefasēta iepakojuma izmantošanu. Īpaši tika ziņots, ka nefasēts iepakojums, piemēram, pudeles vai trauciņi, neļauj izsekot zāļu aprītei, t. i., ir apgrūtināta atlikušo tablešu saskaitīšana, kā dēļ gan pacientiem, gan aprūpētājiem ir grūti pamanīt kļūdu. Turklāt nefasēta iepakojuma gadījumā ir risks pazaudēt brīdinošo informāciju medicīnas centros/slimnīcās bieži veiktās pārpakošanas laikā. Lai novērstu šo problēmu, *PRAC* ieteica visām metotreksāta tablešu zāļu formām nefasēto iepakojumu, piemēram, pudeles vai trauciņus, aizstāt ar blisteriem. Ņemot vērā, ka šādas maiņas īstenošanai var būt nepieciešamas vairākas tehniskas izmaiņas, un, lai neapdraudētu metotreksāta zāļu formu pieejamību dažās dalībvalstīs, *PRAC* piekrita līdz 4 gadiem ilgam izmaiņu ieviešanas periodam pēc šīs procedūras pabeigšanas.

Lai mazinātu tādu zāļu parakstīšanas kļūdu risku, kas saistītas ar zāļu parakstītāja neinformētību par metotreksāta lietošanu vienreiz nedēļā autoimūnu slimību ārstēšanai, *PRAC* uzskatīja, ka metotreksātu drīkst parakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze metotreksāta lietošanā un pilnīga izpratne par metotreksāta terapijas radīto risku. Attiecīgi tika ieteikts atjaunināt zāļu informāciju visiem metotreksāta preparātiem, kuriem ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā. Tā kā izpratne par metotreksāta lietošanu vienreiz nedēļā ir svarīga, lai izvairītos no pacientu vai viņu aprūpētāju pieļautām zāļu dozēšanas kļūdām un lai ievērotu šo īpašo ārstēšanas shēmu, tiek uzskatīts, ka jāatjaunina tādu metotreksātu saturošo zāļu informācija, kurām ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, lai brīdinātu veselības aprūpes speciālistus par nepieciešamību ierobežot metotreksāta perorālu lietošanu un to ļaut tikai pacientiem/aprūpētājiem, kuri spēj ievērot norādījumu par zāļu lietošanu vienreiz nedēļā.

Ziņots, ka zāļu lietošanas kļūdu riska faktors ir parakstītās devas sadalīšana vairākās lietošanas reizēs, un nebija iespējams sniegt pārliecinošus pierādījumus, kas apliecinātu šīs shēmas efektivitāti, vai identificēt pacientu grupas, kurām devas sadalīšanas ieguvumi pārsniegtu zāļu lietošanas kļūdu radīto risku. Tāpat ņēma vērā, ka pašlaik Eiropā spēkā esošajās vadlīnijās nav minēta iespējamība sadalīt devu. Kopumā uzskatīja, ka šāda prakse var izraisīt lielāku apjukumu un izraisīt vairāk zāļu lietošanas kļūdu, tādēļ tā nav ieteicama. Tādēļ no zāļu informācijas jādzēš visas norādes par devas dalīšanu.

Lai uzlabotu veselības aprūpes speciālistu informētību par zāļu lietošanas kļūdu risku un to iespējamām sekām, uzskatīja, ka metotreksāta iekšķīgi lietojamām zāļu formām jāizstrādā vai jāatjaunina (ja jau ir izveidoti) izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem, lai informētu viņus par letālas pārdozēšanas iespējamību zāļu lietošanas kļūdu gadījumā, arī tad, ja zāles tiek lietotas nevis vienreiz

nedēļā, bet vienreiz dienā, lai uzsvērtu nepieciešamību informēt pacientus un radniekus/aprūpētājus par zāļu lietošanu vienreiz nedēļā un sniegtu informāciju par to, cik svarīgi ir aizpildīt receptes veidlapu, skaidri norādot, ka zāles lietojamas vienreiz nedēļā, noteikt lietošanas dienu un neizmantojot saīsinājumus. Izglītojošā materiālā jāiekļauj arī atgādinājums farmaceitam sniegt pacientam informāciju par netīšu lietošanu vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā.

*PRAC* lūdza arī izstrādāt pacienta kartīti, kas ievietojama ārējā iepakojumā vai piestiprināma tam. Uzskatīja, ka šāda kartīte nepieciešama, lai atgādinātu pacientiem, ka zāles lietojamas tikai vienreiz nedēļā, informētu par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas var būt letālas, par pārdozēšanas simptomiem un pasākumiem, kas jāveic, ja rodas simptomi, un pacientiem jāiesaka parādīt šo kartīti un brīdināt visus veselības aprūpes speciālistus, kuri nepārzina viņiem nozīmēto metotreksāta terapiju, ka zāles lietojamas vienreiz nedēļā (piemēram, stājoties slimnīcā, mainot aprūpētāju). Nedēļas diena, kad jālieto metotreksāts, pacientam jāuzraksta uz kartītes.

Zāļu lietošanas kļūdu risks, ko rada netīša zāļu lietošana vienreiz dienā, nevis vienreiz nedēļā, ir nozīmīgs identificēts risks un visām metotreksātu saturošām zālēm, kurām šī riska novēršanai nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi (t. i., pudeļu/trauciņu nomaīņa ar blisteriem, izglītojošā materiāla un pacienta kartītes ieviešana), jāizstrādā riska pārvaldības plāns (RPP), kurā norādītas visas apstiprinātās farmakovigilances aktivitātes un riska mazināšanas pasākumi.

Lai uzzinātu vairāk par iemesliem, kuru dēļ rodas zāļu lietošanas kļūdas un tās atbilstoši novērstu, kā arī lai atvieglotu apstiprināto riska mazināšanas pasākumu efektivitātes izvērtēšanu, visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāievieš un jāizmanto *PRAC* apstiprināta mērķtiecīga novērošanas aptaujas anketa visām zāļu lietošanas kļūdām, par kurām ziņots, lietojot metotreksātu, un kuras izraisījušas pārdozēšanu.

Tika apstiprināta arī vēstule veselības aprūpes speciālistiem, kā arī saziņas plāns, kas izmantojams, lai informētu atbilstošos veselības aprūpes speciālistus par jaunajiem ieteikumiem un apstiprinātajiem riska mazināšanas pasākumiem.

Līdz ar to Komiteja uzskata, ka metotreksātu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek īstenoti saskaņotie reģistrācijas apliecību nosacījumi un ņemti vērā saskaņotie zāļu informācijas grozījumi un citi riska mazināšanas pasākumi.

### **Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru attiecībā uz metotreksātu saturošām zālēm;
- *PRAC* ņēma vērā visus datus, kas iesniegti par metotreksātu saturošām zālēm attiecībā uz nozīmīgu identificētu risku saistībā ar zāļu lietošanas kļūdām, kad vienreiz nedēļā lietojams metotreksāts kļūdas pēc tiek lietots katru dienu, šā riska pamatcēloņus un īstenoto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā sniegtās atbildes, kā arī pacientu un veselības aprūpes speciālistu viedokļus;
- *PRAC* vērtēja iepriekš minētā zāļu lietošanas kļūdu riska pamatcēloņus un ņēma vērā, ka šīs kļūdas var rasties visos zāļu lietošanas posmos;
- *PRAC* ņēma vērā, ka aizvien tiek ziņots par smagiem, dzīvībai bīstamiem un letāliem zāļu lietošanas kļūdu izraisītiem metotreksātu saturošu zāļu pārdozēšanas gadījumiem un ka īstenotie riska mazināšanas pasākumi nav bijuši pietiekami efektīvi, lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, īpaši iekšķīgi lietojamām metotreksāta zāļu formām;

- *PRAC* secināja, ka papildus jāpastiprina pašlaik īstenotie riska mazināšanas pasākumi, pievienojot brīdinājumus zāļu informācijā un vizuālās atgādnēs uz tādu metotreksātu saturošo zāļu ārējā iepakojuma, starpiepakojuma un tiešā iepakojuma, kurām ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā iekšķīgi vai parenterāli;
- *PRAC* ieteica arī citas izmaiņas zāļu informācijā visām metotreksātu saturošām zālēm, kurām ir reģistrēta vismaz viena indikācija, kuras gadījumā zāles jālieto vienreiz nedēļā, norādot, ka metotreksātu saturošas zāles drīkst parakstīt vienīgi ārsti, kuriem ir pieredze šādu zāļu lietošanā, un ka veselības aprūpes speciālistiem jāpārlicinās, vai pacienti vai viņu aprūpētāji spēs ievērot norādījumu par zāļu lietošanu vienreiz nedēļā. Turklāt vairs netiek ieteikta devas sadalīšana vairākās lietošanas reizēs;
- ņēma vērā ziņoto tādu gadījumu skaitu, kad metotreksāta iekšķīgi lietojamās zāļu formas netīši lietotas katru dienu, *PRAC* secināja, ka informētības uzlabošanai šīm zālēm atbilstoši galvenajiem apstiprinātajiem elementiem jāizstrādā vai jāpapildina jau esošie veselības aprūpes speciālistiem paredzētie izglītojošie materiāli, kā arī kopā ar zālēm izsniedzamā pacienta kartīte. Tāpat vienojās, ka visām metotreksāta tablešu zāļu formām pašlaik kā tiešais iepakojums izmantotās pudeles un trauciņi ir jāaizstāj ar blisteriem. Šie riska mazināšanas pasākumi ir jāatspoguļo riska pārvaldības plānā;
- tika apstiprināta arī vēstule veselības aprūpes speciālistiem un saziņas plāns;
- noslēgumā *PRAC* apstiprināja mērķtiecīgas novērošanas aptaujas anketas, kuras izmantojamas visos gadījumos, kad ziņots par metotreksāta lietošanas kļūdām, kuru rezultātā notikusi pārdozēšana;

līdz ar to Komiteja uzskata, ka metotreksātu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek īstenoti saskaņotie reģistrācijas apliecību nosacījumi un ņemti vērā saskaņotie zāļu informācijas grozījumi un citi riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc Komiteja iesaka mainīt metotreksātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumus.

### **Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

*CHMP* uzskata, ka metotreksātu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja veic zāļu informācijas grozījumus un ievēro iepriekš aprakstītos nosacījumus.

Tāpēc *CHMP* iesaka mainīt metotreksātu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumus.