

## **Príloha II**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Metotrexát je v Európskej únii povolený od 60. rokov 20. storočia. Je indikovaný na liečbu rakoviny, ako je napríklad akútne lymfoblastová leukémia (ALL) a rôzne zápalové ochorenia vrátane reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriázy a psoriatickej artritídy, a používa sa aj ako steroidy šetriaca adjuvantná liečba pri Crohnovej chorobe.

Každá skupina indikácií má iný režim podávania:

- na liečbu rakoviny možno použiť rôzne režimy podávania vrátane denného podávania,
- na liečbu autoimunitných ochorení, ktoré vyžadujú imunosupresívnu liečbu, ako je reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba a iné autoimunitné ochorenia, sa predpisuje jedna nízka dávka raz týždenne.

Lieky obsahujúce metotrexát sú povolené vo všetkých členských štátoch EÚ a dostupná je buď perorálna alebo parenterálna forma alebo obidve liekové formy.

U pacientov, ktorí omylom užívali liek denne namiesto týždenne pri indikáciách vyžadujúcich dávkovanie raz za týždeň, boli hlásené závažné, dokonca smrteľné prípady predávkovania. Napriek ďalším opatreniam na minimalizovanie rizík, ktoré sú už zavedené, sú stále hlásené ďalšie prípady.

Španielsko preto 22. marca 2018 postúpilo vec podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil hlavné príčiny a vplyv rizika medikačných chýb na pomer prínosu a rizika perorálnej formy metotrexátu a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC ďalej schválil na plenárnom zasadnutí v apríli 2018 rozšírenie postupu tak, aby zahŕňal aj parenterálne formy metotrexátu vzhľadom na počet prípadov hlásených pri používaní týchto foriem, ako aj vzhľadom na to, že pri veľkom počte prípadov hlásených ako „nesprávny režim podania dávky“ metotrexátu nebola špecifikovaná cesta podania a lieková forma.

Výbor PRAC prijal 11. júla 2019 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Vzhľadom na riziká súvisiace s nevhodným denným používaním metotrexátu namiesto týždenného používania je metotrexát jedným z najznámejších vysokorizikových liekov, v prípade ktorého ľahko vzniknú medikačné chyby. Systematický prehľad podľa Saeddera a kol. (2014)<sup>1</sup> odhalil, že 47 % všetkých závažných medikačných chýb bolo spôsobených len siedmimi triedami liekov, pričom metotrexát predstavoval najvyšší podiel v zozname takýchto prípadov. Okrem toho, zo 74 článkov, ktoré spĺňali kritériá na zaradenie do prehľadu, 73 článkov obsahovalo informácie o závažnej nežiaducej reakcii spôsobenej chybou v medikácii metotrexátu (k dispozícii v Systéme podávania hlásení o nežiaducich udalostiach úradu FDA). Od začiatku roku 1996 prijal Inštitút pre bezpečné používanie liekov (ISMP) hlásenia o škodlivých alebo smrteľných chybách pri použití nízkych dávok perorálneho metotrexátu, ktoré boli uverejnené vo viac než 50 bulletinoch tohto inštitútu, ale napriek tomuto opatreniu a početným ďalším opatreniam na minimalizovanie rizík je metotrexát stále predmetom dokumentovaných závažných medikačných chýb (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.

V EÚ/EHP sa napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizík stále vyskytujú prípady medikačných chýb. Na posúdenie hlavných príčin a vplyvu rizika medikačných chýb spôsobených neúmyselným denným podávaním namiesto podávania raz za týždeň výbor PRAC vyhodnotil analýzy hlásených prípadov neúmyselného denného používania liekov obsahujúcich metotrexát namiesto používania raz za týždeň, ktoré zahŕňali hlásenia bez nežiaducich udalostí za obdobie od 1. januára 2013 do 31. marca 2018 z databázy EudraVigilance, ako aj údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metotrexát, ktoré zahŕňali analýzy prípadov hlásení medikačných chýb z farmakovigilančných databáz spoločností a z literatúry. Z údajov vyplýva, že závažné, život ohrozujúce a smrteľné prípady predávkovania spôsobené chybami v medikácii liekov obsahujúcich metotrexát sú naďalej hlásené napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizík. Zatiaľ čo denné podávanie metotrexátu namiesto podávania raz týždenne bolo hlásené najmä v prípade perorálnych dávkových foriem v neoncologických indikáciách, prevažne pri reumatoidnej artritíde a psoriáze, takéto prípady sa vyskytli aj pri používaní parenterálnych foriem a v mnohých prípadoch nebola špecifikovaná cesta podania.

Výbor PRAC vykonal rozsiahle posúdenie spontánne hlásených prípadov po uvedení na trh a hoci možno neboli predložené určité relevantné údaje pri všetkých spontánne hlásených prípadoch po uvedení na trh, analýza hlavnej príčiny bola ďalej odôvodnená na základe posúdenia údajov z literatúry, ktoré poskytli podrobnejší opis prípadov chýb v medikácii metotrexátu. Spätná väzba prijatá od organizácií zdravotníckych pracovníkov takisto poskytla ďalší pohľad na hlavné príčiny medikačných chýb.

Na základe dostupných údajov výbor PRAC konštatoval, že uvedené riziko medikačných chýb sa môže vyskytnúť vo všetkých fázach procesu medikácie, od predpisania až po podanie. Boli identifikované rôzne dôvody výskytu medikačnej chyby. Ako hlavné príčiny medikačných chýb boli identifikované nejednoznačnosť vzhľadom na to, že liek je schválený v rôznych indikáciách s odlišnými dávkovacími režimami, a neprítomnosť jasných a viditeľných upozornení na obale týkajúcich sa režimu podávania raz za týždeň a používanie hromadného balenia. Často sa tiež opakovanne vyskytla nevedomosť a nejasnosti, a to nielen v radoch pacientov, v súvislosti s dávkovacím režimom raz za týždeň v niektorých indikáciách. Ako hlavná príčina sa uvádzalo aj prijatie do nemocnice a presun starostlivosti medzi inštitúciami a lekármi v dôsledku slabej alebo nedostatočnej komunikácie medzi pacientom a lekárom, medzi lekármi a medzi lekárom a zdravotnou sestrou. Boli hlásené tiež chyby vo výdaji lieku. Analýzy prípadových hlásení preukázali, že populácia starších pacientov bola viac predisponovaná na neúmyselné denné používanie metotrexátu, pričom viac ako polovicu prípadov hlásila staršia populácia (vo veku 65 rokov alebo starší). Ako rizikové boli identifikované aj iné podskupiny pacientov, napríklad pacienti s poruchou pamäti a kognitívnych funkcií, pacienti s poruchou zraku, pacienti, ktorí majú problémy s dodržiavaním písomných pokynov, pacienti, ktorí si delia týždennú perorálnu dávku metotrexátu, pacienti s komorbiditami užívajúci súbežné lieky.

V kontexte tohto preskúmania výbor PRAC diskutoval s pacientmi a zdravotníckymi pracovníkmi, ako by sa mohli už zavedené opatrenia na minimalizovanie rizík ďalej posilniť a či sa majú zaviesť ďalšie opatrenia.

Na zvýšenie informovanosti a na pripomenutie zdravotníckym pracovníkom a pacientom, že na liečbu určitých ochorení je potrebný dávkovací režim raz týždenne, boli držitelia povolenia na uvedenie na trh pre perorálne lieky obsahujúce metotrexát s aspoň jednou indikáciou vyžadujúcou podávanie raz za týždeň v rámci výsledku hodnotenia PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) požiadaní, aby zaviedli vizuálnu pripomienku na vonkajšom a vnútornom obale s cieľom upozorniť pacientov, aby liek užívali raz týždenne pri tých indikáciách, ktoré vyžadujú podávanie raz týždenne. Konštatovalo sa, že zavedené upozornenia mali veľa rôznych znení a štýlov, počínajúc veľmi malou informáciou na jednej strane obalu uvedenou čiernym písmom až po veľkú výstrahu v červenom rámečku na niekoľkých stranách vonkajšieho obalu alebo kalendár, resp. miesto na vyznačenie dňa príjmu lieku, ako aj rôzne

výstražné texty. Vzhľadom na tieto rozdiely výbor PRAC odporučil zvýšenú konzistentnosť pri zavádzaní tohto opatrenia definovaním jasného, stručného a jednoznačného upozornenia na vonkajšom a vnútornom obale týchto liekov. Hoci bol počet hlásených prípadov medikačných chýb v prípade parenterálnych foriem nižší ako v prípade perorálnych foriem, riziko medikačnej chyby pri dennom prijíme/používaní namiesto podávania raz za týždeň sa považuje za všeobecný problém všetkých liekov obsahujúcich metotrexát s aspoň jednou indikáciou, ktorá vyžaduje podávanie raz za týždeň. Z tohto dôvodu výbor PRAC dospel k názoru, že schválené vizuálne upozornenie pre vonkajší obal perorálnych foriem metotrexátu sa má zaviesť aj na vonkajšom obale parenterálnych foriem metotrexátu aspoň s jednou indikáciou vyžadujúcou podávanie raz za týždeň a že na medziobale (ak je to aplikovateľné) a na malom vnútornom obale parenterálnych foriem má byť uvedené kratšie upozornenie schválené pre vnútorný obal perorálnych foriem. Podobne, upozornenie v rámečku v časti 4.2 charakteristických vlastností lieku, ktorého pridanie do informácií o lieku pre perorálne formy ako výsledok hodnotenia PSUSA je už schválené, má byť uvedené aj v informáciách o lieku pre parenterálne formy metotrexátu.

Medikačné chyby boli tiež spojené s používaním hromadného balenia. Konkrétne bolo hlásené, že hromadné balenie, ako sú fľaše alebo skúmavky, neumožňuje sledovanie, t. j. ľahké spočítanie zvyšných tabliet, a preto je pre pacientov aj opatrovateľov ťažké všimnúť si chybu. Hromadné balenie navyše zahŕňa riziko straty informácie s upozornením v čase prebaľovania, čo je bežná prax napríklad v zdravotníckych centrách/nemocniciach. Na vyriešenie tohto problému výbor PRAC odporučil, aby bolo v prípade všetkých tabletových foriem metotrexátu hromadné balenie, ako sú fľašky alebo skúmavky, nahradené blistrami. Vzhľadom na to, že takéto nahradenie môže vyžadovať niekoľko technických zmien a aby nebola ohrozená dostupnosť metotrexátových prípravkov v niektorých členských štátoch, výbor PRAC schválil obdobie na implementáciu až štyri roky po dokončení tohto postupu.

Na minimalizovanie rizika chýb v predpisovaní v dôsledku nedostatočných poznatkov predpisujúceho lekára o týždennej schéme podávania metotrexátu na liečbu autoimunitných ochorení výbor PRAC dospel k názoru, že metotrexát majú predpisovať len lekári, ktorí majú odborné znalosti o používaní metotrexátu a plne chápu riziká liečby metotrexátom. Preto sa odporučila aktualizácia informácií o lieku pre všetky lieky obsahujúce metotrexát s aspoň jednou indikáciou vyžadujúcou režim podávania raz za týždeň. Nato aby sa predišlo chybám v dávkovaní, je veľmi dôležité, aby pacienti alebo ich opatrovatelia pochopili podstatu dávkovacieho režimu jedenkrát týždenne a aby dodržiaval tento osobitný liečebný režim, a preto sa za nevyhnutnú považuje aktualizácia informácií o lieku pre lieky obsahujúce metotrexát aspoň s jednou indikáciou vyžadujúcou režim podávania raz za týždeň s cieľom upozorniť zdravotníckych pracovníkov, aby obmedzili použitie perorálneho metotrexátu len na tých pacientov/opatrovateľov, ktorí sú schopní dodržiavať režim podávania raz za týždeň.

Rozdelenie predpísanej dávky na viacero dávok sa uvádzalo ako rizikový faktor medikačnej chyby a nemohli byť predložené presvedčivé dôkazy na podporu účinnosti tohto režimu alebo na identifikovanie skupín pacientov, v prípade ktorých by prínosy vyplývajúce z rozdelenia dávky prevýšili riziko medikačných chýb. Takisto sa konštatovalo, že v aktuálnych európskych usmerneniach sa neuvádza možnosť rozdelenia dávky. Celkovo sa usúdilo, že takýto prístup môže spôsobiť väčší zmatok a môže viesť k viacerým medikačným chybám, a preto by sa nemal odporúčať. Preto je potrebné vypustiť akýkoľvek odkaz na rozdelenie dávky v informáciách o lieku.

Na zvýšenie informovanosti zdravotníckych pracovníkov o riziku medikačných chýb a ich možných následkoch sa usúdilo, že pre perorálne formy metotrexátu je potrebné vyvinúť nové, resp. aktualizovať existujúce vzdelávacie materiály s cieľom informovať o potenciálnom smrteľnom predávkovaní v dôsledku medikačných chýb vrátane denného používania namiesto používania raz za týždeň, zdôrazniť potrebu informovanosti pacientov a ich príbuzných/opatrovateľov o podávaní raz týždenne a poskytnúť informácie o dôležitosti zaznamenať jasné pokyny o podávaní raz týždenne priamo do lekárskeho predpisu, ako aj definovaný deň príjmu, a nepoužívať skratky. Vzdelávací

materiál má tiež zahŕňať pripomienku pre lekárnik, aby pacienta upozornil na to, aby liek omylom neužíval každý deň, ale raz týždenne.

Výbor PRAC okrem toho požadoval vytvorenie karty pre pacienta, ktorá má byť vložená do vonkajšieho obalu alebo pripojená k nemu. Táto karta sa považuje za nevyhnutnú pomôcku nato, aby pacientom pripomínala týždenné užívanie lieku, informovala o závažných nežiaducich potenciálne smrteľných účinkoch, o príznakoch predávkovania a krokoch, ktoré je potrebné urobiť, ak sa objavia, a odporúčala pacientom, aby ukázali kartu a upozornili neoboznámených zdravotníckych pracovníkov, že sa liečia metotrexátom a že liek užívajú raz za týždeň (napr. po prijatí do nemocnice alebo pri zmene zdravotnej starostlivosti). Pacient si má na kartu zaznamenať deň v týždni, keď má užiť metotrexát.

Riziko medikačných chýb v dôsledku neúmyselného denného podávania namiesto týždenného podávania je dôležité identifikované riziko a všetky lieky obsahujúce metotrexát, pre ktoré sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík na vyriešenie tohto rizika (t. j. nahradenie fliaš/skúmaviek blistrami, zavedenie vzdelávacieho materiálu a kartičky pre pacienta), má byť zavedený plán riadenia rizík (RMP) uvádzajúci všetky farmakovigilančné činnosti a schválené opatrenia na minimalizovanie rizík.

Na získanie ďalších poznatkov o dôvodoch vedúcich k medikačným chybám a na ich primeranú prevenciu, ako aj na podporu opatrenia účinnosti schválených opatrení na minimalizovanie rizík sú všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh požiadaní, aby zaviedli a používali cielený sledovací dotazník, ktorý schválil výbor PRAC pre všetky medikačné chyby hlásené v prípade metotrexátu a vedúce k predávkovaniu.

Bola tiež schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie s cieľom informovať príslušných zdravotníckych pracovníkov o nových odporúčaníach a o schválených opatreniach na minimalizovanie rizík.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metotrexát ostáva priaznivý za predpokladu splnenia schválených podmienok pre vydanie povolení na uvedenie na trh a pri zohľadnení schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

## **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metotrexát,
- Výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené pre lieky obsahujúce metotrexát vzhľadom na dôležité identifikované riziko medikačných chýb, ak sa metotrexát určený na používanie raz za týždeň užíva omylom denne, hlavné príčiny tohto rizika a účinnosť zavedených opatrení na minimalizovanie rizík. Patrili sem aj písomné odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, ako aj názory pacientov a zdravotníckych pracovníkov,
- Výbor PRAC preskúmal hlavné príčiny uvedeného rizika medikačných chýb a uviedol, že tieto chyby sa môžu vyskytnúť vo všetkých fázach procesu medikácie,
- Výbor PRAC uviedol, že aj naďalej sú hlásené závažné, život ohrozujúce a smrteľné prípady predávkovania v dôsledku chýb v medikácii liekov obsahujúcich metotrexát a že zavedené opatrenia na minimalizovanie rizík nie sú dostatočne účinné na zabránenie medikačným chybám, najmä pokiaľ ide o perorálne formy metotrexátu,

- Výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebné ďalej posilniť súčasné opatrenia na minimalizovanie rizík pridaním upozornení v informáciách o lieku a vizuálnych pripomienok na vonkajšom obale, medziobale a vnútornom obale liekov obsahujúcich metotrexát s aspoň jednou indikáciou vyžadujúcou podávanie raz týždenne na perorálne aj parenterálne použitie,
- Výbor PRAC okrem toho odporučil aj ďalšie zmeny v informáciách o lieku pre všetky lieky obsahujúce metotrexát aspoň s jednou indikáciou vyžadujúcou podávanie raz týždenne tak, aby zahŕňali, že lieky obsahujúce metotrexát majú predpisovať len lekári, ktorí majú odborné znalosti o používaní liekov obsahujúcich metotrexát a že zdravotnícki pracovníci majú zabezpečiť, aby pacienti alebo ich opatrovatelia boli schopní dodržiavať režim podávania raz týždenne. Okrem toho sa už nemá odporúčať delenie dávky na viacero dávok,
- Vzhľadom na počet hlásených prípadov neúmyselného denného podávania perorálnych foriem metotrexátu výbor PRAC dospel k záveru, že pre tieto lieky majú byť vyvinuté, alebo ak už sú zavedené, aktualizované vzdelávacie materiály pre zdravotníckych pracovníkov v súlade so schválenými kľúčovými prvkami, a okrem toho má byť k lieku poskytnutá kartička pre pacientov na ďalšie zvýšenie informovanosti. Takisto sa schválilo, že v prípade všetkých tabletových foriem metotrexátu, majú byť fľaše a skúmavky, ktoré sa v súčasnosti používajú ako vnútorný obal, nahradené blistrami. Tieto opatrenia na minimalizovanie rizík sa majú odzrkadliť v pláne riadenia rizík.
- Bola tiež schválená priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie,
- Výbor PRAC v závere schválil, že pri všetkých prípadoch medikačných chýb hlásených v súvislosti s metotrexátom a vedúcich k predávkovaniu, sa majú použiť ciele dotazníky týkajúce sa sledovania,

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metotrexát ostáva priaznivý za predpokladu splnenia schválených podmienok pre vydanie povolení na uvedenie na trh a pri zohľadnení schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík,

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metotrexát.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich metotrexát ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metotrexát.