

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Metotreksat je v Evropski uniji odobren od 60. let 20. stoletja. Indiciran je za zdravljenje določenih vrst raka, kot je akutna limfoblastna levkemija (ALL), in različnih vnetnih stanj, vključno z revmatoidnim artritisom, juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriazo in psoriatičnim artritisom, ter kot dopolnilno zdravljenje za varčevanje s steroidi pri Crohnovi bolezni.

Vsaka skupina indikacij ima drugačen urnik uporabe metotreksata:

- pri zdravljenju raka se lahko uporabljajo različni urniki uporabe, vključno z odmerjanjem enkrat na dan;
- pri zdravljenju avtoimunskih bolezni, ki zahtevajo imunosupresivno zdravljenje, kot so revmatoidni artritis, psoriaza, Crohnova bolezen in druge avtoimunske bolezni, se zdravilo predpisuje v obliki enkratnega majhnega odmerka enkrat na teden.

Zdravila, ki vsebujejo metotreksat, so odobrena v vseh državah članicah EU, na voljo pa so v obliki peroralne ali parenteralne formulacije ali v obeh farmacevtskih formulacijah.

Pri bolnikih, ki so pri indikacijah, ki zahtevajo odmerjanje enkrat na teden, zdravilo pomotoma prejeli enkrat na dan namesto enkrat na teden, so poročali o resnih primerih prevelikega odmerjanja, ki so bili včasih usodni. Kljub dodatno vzpostavljenim ukrepom za zmanjšanje tveganja o takih primerih še vedno poročajo.

Zato je Španija 22. marca 2018 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni ključne vzroke za napačno uporabo zdravila in vpliv teh napak na razmerje med koristmi in tveganji peroralne formulacije metotreksata, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je med svojim plenarnim zasedanjem aprila 2018 nadalje soglašal, da bo obseg napotitve razširil in vanjo vključil tudi parenteralne formulacije metotreksata, in sicer zaradi števila primerov, o katerih so poročali tudi s temi formulacijami, ter zaradi dejstva, da pri številnih primerih, pri katerih so poročali o „napačnem urniku uporabe“ metotreksata, način uporabe in farmacevtska oblika nista bila navedena.

Odbor PRAC je 11. julija 2019 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zaradi tveganj, povezanih z nepravilno uporabo metotreksata enkrat na dan namesto enkrat na teden, je metotreksat eno najbolj znanih zdravil z visokim tveganjem za napake pri uporabi zdravila. Saedder in sodelavci (2014)¹ so s sistematičnim pregledom odkrili, da 47 % vseh resnih napak pri uporabi zdravila izhaja iz samo sedmih razredov zdravil, pri čemer je metotreksat prvi na seznamu glede na odstotek incidentov. Nadalje je 73 od 74 člankov, ki so izpolnjevali vključitvena merila za pregled, vsebovalo informacije o resnem neželenem učinku, ki ga je povzročila napaka pri uporabi zdravila, povezana z metotreksatom (najdeno v sistemu za poročanje o neželenih učinkih agencije FDA). Od začetka leta 1996 Inštitutu za varno prakso z zdravili (ISMP) poročajo o škodljivih ali usodnih napakah s peroralnim metotreksatom v majhnem odmerku, ki so jih objavili v več kot 50 izdajah glasila

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.

inštituta, vendar je metotreksat kljub temu in kljub številnim ukrepom za zmanjšanje tveganja še naprej predmet dokumentiranih resnih napak pri uporabi zdravila (Grissinger, 2018²).

V EU/EGP kljub vzpostavljenim ukrepom za zmanjšanje tveganja še vedno prihaja do napak pri uporabi zdravila. Da bi ocenil ključne vzroke in vpliv tveganja za napake pri uporabi zdravila zaradi nenamerne odmerjanja enkrat na dan namesto enkrat na teden, je odbor PRAC upošteval analize poročil o primerih nenamerne uporabe zdravil, ki vsebujejo metotreksat, enkrat na dan namesto enkrat na teden, vključno s poročili brez neželenih učinkov, za obdobje od 1. januarja 2013 do 31. marca 2018 iz zbirke podatkov EudraVigilance ter podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo metotreksat, kar je vključevalo analize poročil o primerih napak pri uporabi zdravila iz farmakovigilančnih zbirk podatkov podjetij in literature. Podatki so pokazali, da kljub uvedenim ukrepom za zmanjšanje tveganja še naprej poročajo o resnih, smrtno nevarnih in usodnih primerih prevelikega odmerjanja, ki so posledica napak pri uporabi zdravil, ki vsebujejo metotreksat. O uporabi metotrekсата enkrat na dan namesto enkrat na teden so v glavnem poročali pri peroralnih farmacevtskih oblikah pri neonkoloških indikacijah, večinoma pri revmatoidnem artritisu in psoriazii, bili pa so tudi primeri z uporabo parenteralnih formulacij ter poročila, v katerih način uporabe ni naveden.

Odbor PRAC je opravil obširno oceno spontano sporočenih primerov iz obdobja trženja, in čeprav nekateri pomembni podatki niso bili navedeni v vseh spontano sporočenih primerih iz obdobja trženja, je bila analiza ključnih vzrokov nadalje podprta z oceno podatkov iz literature, ki je zagotovila podrobnejši opis primerov napak pri uporabi zdravila z metotrekساتom. Tudi povratne informacije, ki so jih posredovale zdravstvene organizacije, so zagotovile dodaten vpogled v ključne vzroke za napake.

Odbor PRAC je na podlagi razpoložljivih podatkov ugotovil, da se zgoraj navedeno tveganje za napake pri uporabi zdravila lahko pojavi v kateri koli fazi postopka zdravljenja, od predpisovanja do uporabe. Ugotovili so različne razloge za pojav napak pri uporabi zdravila. Kot ključni vzroki za napake pri uporabi zdravila so bili ugotovljeni dvoumnost, ki je posledica dejstva, da je zdravilo odobreno za različne indikacije z različnimi urniki odmerjanja, odsotnost jasnih in vidnih opozoril na ovojnini, ki bi opozarjala na uporabo enkrat na teden, ter uporaba zbirne ovojnine. Tudi pomanjkanje poznavanja in jasnosti glede odmerjanja enkrat na teden pri nekaterih indikacijah je bil ponavljajoč se razlog, ki ni bil omejen samo na raven bolnika. Kot ključni vzrok sta bila ugotovljena tudi sprejem v bolnišnico in prenos oskrbe med ustanovami in zdravniki, in sicer zaradi slabe komunikacije ali odsotnosti komunikacije med bolnikom in zdravnikom, med enim in drugim zdravnikom ter med zdravnikom in medicinsko sestro. Poročali so tudi o primerih napak pri izdaji zdravila. Analize poročil o primerih so pokazale, da je populacija starejših bolnikov bolj nagnjena k nenamerni uporabi metotrekсата enkrat na dan, saj je več kot polovica sporočenih primerov zadevala starejšo populacijo (65 let ali več). Kot ogrožene so bile prepoznane tudi druge podskupine bolnikov, na primer bolniki z motnjami spomina in kognitivnih funkcij, bolniki z motnjami vida, bolniki, ki imajo težave pri upoštevanju pisnih navodil, bolniki, ki delijo svoj tedenski peroralni odmerek metotrekсата ter bolniki s sočasnimi boleznimi in sočasnimi zdravili.

V sklopu tega pregleda je odbor PRAC po posvetovanju z bolniki in zdravstvenimi delavci razpravljal o tem, kako bi lahko nadalje okrepili že vzpostavljene ukrepe za zmanjšanje tveganja in ali bi bilo treba uvesti dodatne ukrepe.

Da bi povečali ozaveščenost ter zdravstvene delavce in bolnike opomnili na odmerjanje enkrat na teden, ki je potrebno pri zdravljenju določenih bolezni, je kot izid pregleda PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila z vsaj

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.

eno indikacijo, pri kateri je potrebno odmerjanje enkrat na teden, že bilo zahtevano, da na zunanji in stični ovojnini navedejo vidni opomnik, s katerim bodo bolnike opozarjali, da morajo zdravilo jemati enkrat na teden (pri indikacijah, ki zahtevajo odmerjanje enkrat na teden). Ugotovljeno je bilo, da so uvedena opozorila vsebovala zelo različna besedila in sloge, od informacij v zelo drobnih črnih črkah na eni strani ovojnine, do velikih, rdeče uokvirjenih informacij na več straneh zunanje ovojnine, vključitve koledarja ali mesta za označitev dneva jemanja ter različnih besedil opozorila. Glede na razlike je odbor PRAC priporočil povečano skladnost pri izvajanju tega ukrepa, in sicer z opredelitvijo jasnih, natančnih in nedvoumnih opozoril za zunanjo in notranjo ovojnino teh zdravil. Ne glede na dejstvo, da je število primerov napačne uporabe parenteralnih formulacij manjše kot pri peroralnih formulacijah, velja, da je tveganje za napako pri uporabi zdravila enkrat na dan namesto enkrat na teden splošna težava pri vseh zdravilih, ki vsebujejo metotreksat in imajo vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden. Zato je odbor PRAC menil, da je treba vidni opomnik, dogovorjen za zunanjo ovojnino peroralnih formulacij metotreksata, uvesti tudi na zunanji ovojnini parenteralnih formulacij metotreksata z vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden, in da je treba krajše opozorilo, dogovorjeno za stično ovojnino peroralnih formulacij, uvesti tudi na vmesni (kjer je ustrezno) in stični ovojnini parenteralnih formulacij. Podobno je treba uokvirjeno opozorilo v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, za katero je kot izid postopka PSUSA že dogovorjeno, da bo vključeno v informacije o zdravilu za peroralne formulacije, navesti tudi v informacijah o zdravilu za parenteralne formulacije metotreksata.

Napake pri uporabi zdravila so bile povezane tudi z uporabo zbirne ovojnine. Poročali so zlasti, da zbirna ovojnina, kot so stekleničke ali epruvete, ne omogoča sledenja, tj. preprostega štetja preostalih tablet, kar bolnikom in negovalcem otežuje, da bi opazili napako. Poleg tega zbirna ovojnina pomeni tveganje za izgubo opozorilnih informacij ob prepakiranju, kar je npr. pogosta praksa v zdravstvenih centrih/bolnišnicah. Za obravnavo te težave je odbor PRAC priporočil, da pri vseh formulacijah metotreksata v obliki tablet zbirno ovojnino, kot so stekleničke ali epruvete, nadomestijo pretisni omoti. Glede na to, da bo takšna nadomestitev morda zahtevala več tehničnih sprememb, in da ne bi ogrozili razpoložljivosti formulacij metotreksata v nekaterih državah članicah, se je odbor PRAC strinjal z največ štiriletnim obdobjem uvajanja po koncu tega postopka.

Da bi zmanjšali tveganje za napake pri predpisovanju zaradi pomanjkanja seznanjenosti predpisovalca z odmerjanjem metotreksata pri zdravljenju avtoimunskih bolezni enkrat na teden, je odbor PRAC menil, da smejo metotreksat predpisovati samo zdravniki s strokovnim znanjem o uporabi metotreksata in celovitim razumevanjem tveganj zdravljenja z metotreksatom. V skladu s tem je bila priporočena posodobitev informacij o zdravilu za vsa zdravila z metotreksatom, ki imajo vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden. Ker je seznanjenost z odmerjanjem metotreksata enkrat na teden ključnega pomena za preprečevanje napak pri odmerjanju in za ravnanje v skladu s tem posebnim urnikom zdravljenja, je bila posodobitev informacij o zdravilu za zdravila z metotreksatom z vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden, ocenjena kot potrebna za opozarjanje zdravstvenih delavcev, da morajo omejiti uporabo peroralnega metotreksata na bolnike/negovalce, ki so urnik odmerjanja enkrat na teden zmožni upoštevati.

Poročali so, da je delitev predpisanega odmerka na jemanje v več delih dejavnik tveganja za napako pri uporabi zdravila. Robustnih dokazov v podporo učinkovitosti te sheme ali za identifikacijo bolnikov, pri katerih bi delitev odmerka odtehtala tveganje za napake pri uporabi zdravila, ni bilo mogoče zagotoviti. Ugotovljeno je bilo tudi, da trenutne evropske smernice ne omenjajo možnosti delitve odmerka. Na splošno je bilo ocenjeno, da lahko takšna praksa povzroči več zmede in pripelje do več napak pri uporabi zdravila, zato se ne sme priporočati. Vsakršno sklicevanje na delitev odmerka v informacijah o zdravilu je torej treba izbrisati.

Da bi povečali ozaveščenost zdravstvenih delavcev o tveganju za napake pri uporabi zdravila in njihovih morebitnih posledicah, je bilo ocenjeno, da je treba za peroralne formulacije metotreksata

pripraviti oziroma posodobiti (če so že na voljo) izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce ter tako te seznaniti z možnostjo za usodno preveliko odmerjanje zaradi napak pri uporabi zdravila, vključno z uporabo enkrat na dan namesto enkrat na teden, poudariti potrebo po seznanjanju bolnikov in njihovih sorodnikov/negovalcev z odmerjanjem enkrat na teden ter zagotoviti informacije o odmerjanju enkrat na teden, opredeljenem dnevnem vnosu in neuporabi okrajšav. To izobraževalno gradivo mora vključevati tudi opomnik za farmacevta, naj bolnika pouči o nenamernem odmerjanju enkrat na dan namesto enkrat na teden.

Poleg tega je odbor PRAC zahteval pripravo bolnikove kartice, ki bo vstavljena v zunanjo ovojnino ali pritrjena nanjo. Ocenili so, da je kartica potrebno orodje za opominjanje bolnikov, da morajo zdravilo jemati samo enkrat na teden, za obveščanje o resnih neželenih učinkih, ki so lahko usodni, o simptomih prevelikega odmerjanja in ukrepih v primeru pojava simptomov ter za opozarjanje bolnikov, naj zdravstvenim delavcem, ki niso seznanjeni z njihovim zdravljenjem z metotreksatom, pokažejo kartico in jih opozorijo na svoj urnik odmerjanja enkrat na teden (npr. ob sprejemu v bolnišnico, spremembi oskrbe). Bolnik mora na kartico zapisati dan v tednu, ko mora vzeti metotreksat.

Tveganje za napake pri uporabi zdravila zaradi nenamernega odmerjanja enkrat na dan namesto enkrat na teden je pomembno ugotovljeno tveganje, in vsa zdravila, ki vsebujejo metotreksat, za katera so za obravnavo te težave zahtevani dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja (tj. nadomestitev stekleničk/epruvet s pretisnimi omoti, uvedba izobraževalnih gradiv in bolnikove kartice), morajo imeti vzpostavljen načrt za obvladovanje tveganja (RMP), v katerem so navedene vse farmakovigilančne dejavnosti in dogovorjeni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Za poglobitev znanja o razlogih, ki privedejo do napak pri uporabi zdravila, in njihovo preprečevanje ter kot podpora pri ugotavljanju učinkovitosti dogovorjenih ukrepov za zmanjšanje tveganja se od vseh imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahteva, da uvedejo in uporabljajo namenski vprašalnik za spremljanje, dogovorjen z odborom PRAC, za vse napake pri uporabi zdravila, o katerih se poroča pri metotreksatu in ki privedejo do prevelikega odmerjanja.

Dogovorjeno je bil tudi neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja, za seznanjanje zadevnih zdravstvenih delavcev z novimi priporočili in dogovorjenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Glede na navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenih pogojev za dovoljenja za promet z zdravilom ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu in drugih ukrepov za zmanjševanje tveganj razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metotreksat, še naprej ugodno.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metotreksat;
- odbor PRAC je ocenil vse predložene podatke o zdravilih, ki vsebujejo metotreksat, kar zadeva pomembno ugotovljeno tveganje za napake pri uporabi zdravila, kadar se metotreksat, ki je predviden za uporabo enkrat na teden, pomotoma jemlje vsak dan, ključne vzroke za to tveganje in vzpostavljene ukrepe za zmanjšanje tveganja. To je vključevalo odzive, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter stališča bolnikov in zdravstvenih delavcev;
- odbor PRAC je preučil ključne vzroke za zgoraj navedeno tveganje za napake pri uporabi zdravila in opozoril, da se lahko pojavijo v vseh fazah postopka zdravljenja;

- odbor PRAC je opozoril, da pri zdravilih, ki vsebujejo metotreksat, še naprej poročajo o resnih, smrtno nevarnih in usodnih primerih prevelikega odmerjanja zaradi napak pri uporabi zdravila in da vzpostavljeni ukrepi za zmanjšanje tveganja niso dovolj učinkoviti za preprečevanje napak pri uporabi zdravila, zlasti pri peroralnih formulacijah metotreksata;
- odbor PRAC je zaključil, da je treba trenutne ukrepe za zmanjšanje tveganja dodatno okrepiti, in sicer z vključitvijo opozoril v informacije o zdravilu in vidnih opomnikov na zunanjo, vmesno in stično ovojnino zdravil, ki vsebujejo metotreksat in imajo vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden, za peroralno in parenteralno uporabo;
- poleg tega je odbor PRAC priporočil tudi vključitev drugih sprememb v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo metotreksat in imajo vsaj eno indikacijo, ki zahteva odmerjanje enkrat na teden, in sicer da jih smejo predpisovati samo zdravniki s strokovnim znanjem o uporabi zdravil, ki vsebujejo metotreksat, in da morajo zdravstveni delavci zagotoviti, da bodo bolniki ali njihovi negovalci zmožni upoštevati urnik odmerjanja enkrat na teden. Poleg tega se delitev odmerka na jemanje v več delih ne sme več priporočati;
- odbor PRAC je glede na število sporočenih primerov nenamernega dajanja peroralnih formulacij metotreksata enkrat na dan presodil, da je treba za ta zdravila pripraviti ali posodobiti (če so že na voljo) izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce v skladu s ključnimi dogovorjenimi elementi ter zdravilu priložiti bolnikovo kartico za nadaljnje povečanje ozaveščenosti. Dogovorili so se tudi, da je treba pri vseh formulacijah metotreksata v obliki tablet stekleničke in epruvete, ki se trenutno uporabljajo kot stična ovojnina, nadomestiti s pretisnimi omoti. Te ukrepe za zmanjšanje tveganja je treba vključiti v načrt za obvladovanje tveganj;
- sprejet je bil dogovor o neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce, skupaj z načrtom obveščanja;
- odbor PRAC se je dogovoril tudi, da je treba pri vseh primerih napak pri uporabi zdravila, o katerih poročajo z metotreksatom in ki privedejo do prevelikega odmerjanja, uporabljati namenske vprašalnike za spremljanje.

Glede na navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenih pogojev za dovoljenja za promet z zdravilom ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu in drugih ukrepov za zmanjševanje tveganj razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metotreksat, še naprej ugodno.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metotreksat.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo metotreksat, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metotreksat.