

## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Methotrexate ilu awtorizzat fl-Unjoni Ewropea mis-snin sittin. Huwa indikat fit-trattament tal-kanċers bħalma huma l-lewkimja limfoblastika akuta (ALL) kif ukoll diversi kundizzjonijiet infjammatorji, inklużi l-artrite rewmatika, l-artrite idjopatika ġuvenili, il-psorijażi, u l-artrite psorjatika u bħala terapija aġġuntiva li tiskarta l-użu tal-isterojdi fil-marda ta' Crohn.

Kull grupp ta' indikazzjonijiet għandu skeda ta' għoti differenti:

- Għat-trattament tal-kanċer, jistgħu jintużaw diversi skedi amministrattivi li jinkludu dożaġġ ta' kuljum;
- Għat-trattament ta' mard awtoimmuni, li jeħtieġ terapija immunosoppressiva bħall-artrite rewmatika, il-psorijażi, il-marda ta' Crohn u mard awtoimmuni ieħor, huwa preskritt bħala doża waħda baxxa, darba fil-ġimgħa.

Prodotti li fihom methotrexate huma awtorizzati fl-Istati Membri kollha tal-UE, u huma disponibbli kemm f'formulazzjoni orali jew parenterali, kif ukoll f'taħlita taż-żewġ formulazzjonijiet farmaċewtiċi.

Każijiet serji ta' doża eċċessiva, xi drabi fatali, kienu rrapurtati f'pazjenti li b'mod mhux intenzjonat, irċewew il-prodott kuljum minflok kull ġimgħa, għal indikazzjonijiet li jeħtieġu dożaġġ kull ġimgħa. Minkejja li diġà ġew implimentati miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju, komplew jiġu riċevuti rapporti ta' dan it-tip.

Għalhekk, fit-22 ta' Marzu 2018, Spanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' *data* tal-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-kawżi ewlenin u l-impatt tar-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' formulazzjoni orali ta' methotrexate u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Matul il-laqqgħa plenarja tiegħu ta' April 2018, il-PRAC qabel ukoll li jestendi l-kamp ta' applikazzjoni biex jinkludi wkoll formulazzjonijiet parenterali ta' methotrexate, fid-dawl tan-numru ta' każijiet irrappurtati wkoll b'dawn il-formulazzjonijiet, kif ukoll minħabba l-fatt li għal numru kbir ta' każijiet irrappurtati bħala "skeda mhux korretta ta' għoti tad-doża" b'methotrexate, mnejn jingħata u l-għamla farmaċewtika ma kinux speċifikati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni fil-11 ta' Lulju 2019 li mbagħad ġiet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

## Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Ir-riskji assoċjati mal-użu mhux xieraq ta' methotrexate ta' kuljum minflok kull ġimgħa, jagħmlu lil methotrexate wieħed mill-aktar medikazzjonijiet b'riskju għoli magħruf li huwa suxxettibbli għal żbalji fil-medikazzjoni. Ir-rieżami sistematiku minn Saedder and colleagues (2014)<sup>1</sup> żvela li 47 % tal-iżbalji serji kollha fil-medikazzjoni kienu kkawżati minn seba' klassijiet ta' mediċini biss, b'methotrexate fuq quddiem nett tal-lista f'perċentwali ta' incidenti. Barra minn hekk, mill-74 artikolu li ssodisfaw il-kriterji ta' inklużjoni tar-rieżami, 73 kien fihom informazzjoni dwar reazzjoni avversa serja kkawżata minn żball fil-medikazzjoni relatat ma' methotrexate (misjuba fis-Sistema ta' Rapportar ta' Avvenimenti Avversi tal-FDA). Minn kmieni fl-1996, ġew irrappurtati żbalji li kkawżaw ħsara jew li kienu fatali b'doża orali baxxa ta' methotrexate, lill-Istitut għall-Prattiki ta' Medikazzjoni Sikuri (ISMP), kif ukoll ippubblikati f'aktar minn 50 bullettin tiegħu, iżda minkejja dan, kif ukoll minkejja bosta miżuri għall-

<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.

minimizzazzjoni tar-riskju, methotrexate jkompli jkun soġġett fi żbalji serji fil-medikazzjoni ddokumentati (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

FI-UE/fiż-ŻEE, minkejja l-miżuri fis-seħħ għall-minimizzazzjoni tar-riskju, għad hemm każijiet ta' żbalji fil-medikazzjoni. Sabiex jiġu vvalutati l-kawżi ewlenin u l-impatt tar-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni minħabba dożaġġ b'mod mhux intenzjonat ta' kuljum minflok ta' kull ġimgħa, il-PRAC ikkunsidra l-analiżi tar-rapport ta' każijiet ta' prodotti li fihom methotrexate b'użu, b'mod mhux intenzjonat, kuljum minflok kull ġimgħa, inklużi rapporti mingħajr avvenimenti avversi, għall-perjodu mill-1 ta' Jannar 2013 sal-31 ta' Marzu 2018 mill-baži tad-*data* EudraVigilance, kif ukoll mid-*data* pprovduta mill-MAHs ta' prodotti li fihom methotrexate li kienet tinkludi analiżi tar-rapporti tal-każijiet ta' żbalji fil-medikazzjoni mill-bažijiet ta' *data* tal-farmakovigilanza tal-kumpaniji, kif ukoll fil-letteratura. Id-*data* wriet li minkejja l-miżuri fis-seħħ ta' minimizzazzjoni tar-riskju, każijiet severi, ta' periklu għall-ħajja kif ukoll każijiet fatali ta' doża eċċessiva minħabba żbalji fil-medikazzjoni bi prodotti mediċinali li fihom methotrexate, għadhom qed jiġu rrapportati. Filwaqt li użu ta' kuljum minflok ta' darba fil-ġimgħa ta' methotrexate kien irrappurtat prinċipalment f'forom ta' dożaġġ orali f'indikazzjonijiet mhux onkoloġiċi, b'mod predominanti l-artrite reumatika u l-psorijaži, kien hemm ukoll każijiet bl-użu ta' formulazzjonijiet parenterali, kif ukoll ħafna rapporti li ma speċifikawx imnejn jingħata.

Valutazzjoni estensiva tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq irrappurtati b'mod spontanju twettqet mill-PRAC u għalkemm xi *data* rilevanti setgħet ma ġietx ipprovduta fil-każijiet kollha ta' wara l-tqegħid fis-suq li ġew irrappurtati b'mod spontanju, l-analiżi tal-kawżi ewlenin kienet sostanzjata ulterjorment bil-valutazzjoni ta' *data* mil-letteratura, li pprovdiet deskrizzjoni aktar dettaljata tal-każijiet ta' żbalji fil-medikazzjoni b'methotrexate. Il-feedback li wasal mingħand l-organizzazzjonijiet professjonali tal-kura tas-saħħa pprovdva wkoll għarfien ulterjuri dwar il-kawżi ewlenin tal-iżbalji.

Fuq il-baži tad-*data* disponibbli, il-PRAC innota li r-riskju msemmi hawn fuq ta' żbalji fil-medikazzjoni jista' jseħħ fl-istadji kollha tal-proċess ta' medikazzjoni, mill-preskrizzjoni sal-ġhoti. Ġew identifikati raġunijiet differenti għall-okkorrenza ta' żball fil-medikazzjoni. L-ambigwiżà minħabba li l-prodott kien awtorizzat f'indikazzjonijiet differenti bi skedi tad-dożaġġ differenti u n-nuqqas ta' twissijiet ċari u viżibbli li javżaw dwar l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa fuq l-imballaġġ, kif ukoll l-użu ta' imballaġġ bil-kwantità ġew identifikati bħala l-kawżi ewlenin għall-iżbalji fil-medikazzjoni. In-nuqqas ta' għarfien u ċarezza dwar l-iskeda tad-dożaġġ ta' kull ġimgħa f'xi indikazzjonijiet kienet ukoll karatteristika rikorrenti u mhux limitata għal-livell tal-pazjenti. Id-dħul fl-isptar u t-trasferiment tal-kura bejn l-istituzzjonijiet u t-tobba ġew innotati wkoll bħala kawża ewlenija minħabba l-komunikazzjoni batuta jew in-nuqqas ta' komunikazzjoni bejn il-pazjent/it-tabib, it-tabib/it-tabib, it-tabib/l-infermier. Ġew irrappurtati wkoll żbalji ta' tqassim. L-analiżi tar-rapport tal-każijiet uriet li l-popolazzjoni ta' pazjenti anzjani kienet aktar predisposta għall-użu ta' kuljum b'mod mhux intenzjonat ta' methotrexate, b'aktar minn nofs il-każijiet jirrapportaw il-popolazzjoni anzjana (65 jew aktar). Subgruppi oħra ta' pazjenti ġew wkoll identifikati li huma f'riskju bħal pazjenti b'memorja u b'funzjonijiet konjittivi indeboliti, pazjenti b'indeboliment viżiv, pazjenti li għandhom diffikultajiet biex isegwu struzzjonijiet bil-miktub, pazjenti li qasmu d-doża orali tagħhom ta' kull ġimgħa ta' methotrexate, pazjenti b'komorboditajiet u komedikazzjonijiet.

Fil-kuntest ta' dan ir-rieżami, il-PRAC iddiskuta, f'konsultazzjoni mal-pazjenti u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa, kif il-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju li diġà jeżistu jistgħu jkomplu jissahħu u jekk għandhomx jiġu implimentati aktar miżuri.

Biex iżidu l-għarfien u jfakkru lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u lill-pazjenti bl-iskeda ta' dożaġġ ta' kull ġimgħa meħtieġa għat-trattament ta' xi kundizzjonijiet, l-MAHs għal prodotti orali li

---

<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.

fihom methotrexate li fihom tal-inqas indikazzjoni li teħtieġ dożaġġ darba fil-ġimgħa kienu mitluba, bħala riżultat tal-PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), biex jimplementaw tfakkira viżwali fuq in-naħa ta' barra u li tmiss mal-imballaġġ, biex twissi lill-pazjenti biex jieħdu l-prodott darba fil-ġimgħa għal dawk l-indikazzjonijiet li jeħtieġu dożaġġ darba fil-ġimgħa. Għe nnutat li kienu implimentati ħafna formulazzjonijiet ta' kliem u stili ta' twissija differenti, minn informazzjoni qasira ħafna b'tipa sewda fuq naħa waħda tal-imballaġġ għal informazzjoni b'tipa ħamra kbira fuq id-diversi naħat ta' barra tal-imballaġġ, l-inkluzjoni ta' kalendarju jew post biex jiġi mmarkat il-jum tat-teħid, kif ukoll testi differenti għat-twissija. Fid-dawl tad-differenzi, il-PRAC irrakkomanda zieda fil-konsistenza fl-implimentazzjoni ta' din il-miżura billi jkunu definiti twissijiet ċari, konċiżi u mhux ambigwi fuq in-naħa ta' barra u ta' ġewwa tal-imballaġġ ta' dawn il-prodotti. Barra minn hekk, għalkemm l-għadd ta' każijiet li jirrapportaw żbalji fil-medikazzjoni b'formulazzjonijiet parenterali kien iżgħar minn dak b'formulazzjonijiet orali, ir-riskju ta' żball fil-medikazzjoni minhabba t-teħid/l-użu ta' kuljum minflok ta' darba fil-ġimgħa jitqies bħala problema ġenerali għall-prodotti kollha li fihom methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li teħtieġ dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa. Għal din ir-raġuni, il-PRAC kien tal-fehma li t-tfakkira viżwali maqbula għall-pakkett ta' barra tal-formulazzjonijiet orali ta' methotrexate, għandha tiġi implimentata wkoll fuq il-pakkett ta' barra tal-formulazzjonijiet parenterali ta' methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li kienet teħtieġ dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa, u li t-twissija iqsar li kien hemm qbil dwarha għall-pakkett li jmiss mal-prodott tal-formulazzjonijiet orali għandha tiġi implimentata fuq l-imballaġġ imqiegħed bejn l-imballaġġ, jew l-oġġetti, ta' ġewwa (fejn ikun applikabbli), u l-imballaġġ ta' barra, tal-formulazzjonijiet parenterali. Bl-istess mod, it-twissija fil-kaxxa fis-Sezzjoni 4.2 tal-SmPC li għandha tiġi miżjuda mal-informazzjoni dwar il-prodott tal-formulazzjonijiet orali, li diġà kien hemm qbil dwarha bħala eżitu tal-PSUSA, għandha tiġi riflessa wkoll fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-formulazzjonijiet parenterali ta' methotrexate.

Żbalji fil-medikazzjoni kienu assoċjati wkoll mal-użu tal-imballaġġ bl-ingrossa. B'mod partikolari, kien irrappurtat li l-imballaġġ bl-ingrossa bħal fliexken jew tubi, ma jippermettix li jiġi rintraċċat, jiġifieri l-għadd b'mod faċli, tal-bqija tal-pilloli, li jagħmilha diffiċli kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-persuni li jindukraw biex jinnotaw l-iżball. Barra minn hekk, l-imballaġġ bl-ingrossa jista' jwassal għar-riskju li tintilef l-informazzjoni ta' twissija fil-mument tal-ippakkjar mill-ġdid li, pereżempju, hija Prattika komuni fiċ-ċentri mediċi/fl-isptarijiet. Biex tiġi indirizzata din il-kwistjoni, il-PRAC irrakkomanda li għall-formulazzjonijiet kollha f'forma ta' pillola ta' methotrexate, l-imballaġġ bl-ingrossa bħal fliexken jew tubi għandu jiġi sostitwit b'folji. Meta jitqies li tali sostituzzjoni tista' teħtieġ diversi bidliet tekniċi u ma tipperikolax id-disponibbiltà ta' formulazzjonijiet ta' methotrexate f'xi Stati Membri, il-PRAC qabel ma' perijodu ta' implimentazzjoni sa 4 snin wara li din il-proċedura tiġi finalizzata.

Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' żbalji fil-preskrizzjoni minhabba nuqqas ta' għarfien minn min jikteb l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa ta' methotrexate għat-trattament ta' mard awtoimmuni, il-PRAC kien tal-fehma li methotrexate għandu jiġi preskritt biss minn tobba b'għarfien espert fl-użu ta' methotrexate u fehim sħiħ tar-riskji ta' terapija b'methotrexate. Għalhekk kien irrakkomandat aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha ta' methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li teħtieġ skeda ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa. Barra minn hekk, peress li l-fehim tal-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa ta' methotrexate huwa essenzjali biex jiġu evitati żbalji fid-dożaġġ mill-pazjenti jew minn min jindukrahom, u għall-konformità ma' din l-iskeda speċjali ta' trattament, aġġornament dwar l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti ta' methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li teħtieġ skeda ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa, kien meqjus neċessarju biex iwissi lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex jirrestringu l-użu ta' methotrexate orali għal pazjenti/persuni li jindokraw li huma kapaċi jikkonformaw mal-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa.

Il-qsim tad-doża preskritta f'teħid multiplu kien irrappurtat bħala fattur ta' riskju għal żball fil-medikazzjoni u ma setgħet tiġi pprovduta l-ebda evidenza robusta biex tappoġġa l-effettività ta' dan ir-regim jew tidentifika gruppi ta' pazjenti li għalihom il-benefiċċji li d-doża tinqas huma akbar mir-

riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni. Ġie nnotat ukoll li l-linji gwida Ewropej attwali ma jsemmux il-possibbiltà li tiġi diviża d-doża. B'mod ġenerali, ġie kkunsidrat li tali prattika tista' tiġġenera aktar konfużjoni u twassal għal aktar żbalji fil-medikazzjoni u għalhekk m'għandhiex tkun rakkomandata. Għalhekk, kwalunkwe referenza għall-qsim tad-doża fl-informazzjoni dwar il-prodott għandha titfassar.

Biex jiżdied l-għarfien dwar l-HCPs dwar ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni u l-konsegwenzi possibbli tagħhom, ġie kkunsidrat li għall-formulazzjonijiet orali ta' methotrexate, il-materjali edukattivi għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu żviluppati jew aġġornati, jekk dawn ikun diġà fis-seħh, biex jiġu infurmati dwar il-potenzjal ta' doża eċċessiva fatali minhabba żbalji fil-medikazzjoni (ME), inkluż l-użu ta' kuljum minflok ta' darba fil-ġimgħa, li jiġi enfasizzat il-bżonn li l-pazjenti u l-qraba/persuni li jindukraw jiġu infurmati dwar id-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa, u tiġi pprovduta informazzjoni dwar l-importanza li jimtlew il-preskrizzjonijiet b'istruzzjonijiet ċari dwar id-dożaġġ ta' kull ġimgħa, il-jum definit tat-teħid, u li ma jintużawx abbrevjazzjonijiet. Il-materjal edukattiv għandu jinkludi wkoll tfakkira għall-ispiżjar li jagħti pariri lill-pazjent, dwar id-dożaġġ ta' kuljum b'mod mhux intenzjonat minflok darba fil-ġimgħa.

Barra minn hekk, il-PRAC talab l-iżvilupp ta' kard tal-pazjent li tiddaħħal go jew tiġi mehmuża fuq il-pakkett ta' barra. Din il-kard kienet meqjusa bħala għodda neċessarja biex tfakkar lill-pazjenti li għandhom jieħdu l-prodott darba fil-ġimgħa biss, tinfirmahom dwar effetti avversi serji li jistgħu jkunu fatali, dwar is-sintomi ta' doża eċċessiva u l-passi li għandhom jittieħdu f'każ li jitfaċċaw xi sintomi, kif ukoll biex tirrakkomanda lill-pazjenti biex juru l-kard u jwissu lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li ma jkunux familjari mat-trattament ta' methotrexate tagħhom dwar l-iskeda ta' dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa tagħhom (eż. meta jiddaħħlu l-isptar, ikollhom bidla fit-trattament). Il-ġurnata meta għandu jittieħed it-trattament b'methotrexate għandha tkun miktuba fuq il-kard tal-pazjent.

Ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni minhabba dożaġġ ta' kuljum minflok ta' darba fil-ġimgħa b'mod mhux intenzjonat huwa riskju identifikat importanti u l-prodotti kollha li fihom methotrexate li għalihom huma meħtieġa miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju biex jiġi indirizzat dan ir-riskju (jiġifieri sostituzzjoni ta' fliexken/tubi b'folji, implimentazzjoni ta' materjal edukattiv u kard tal-pazjent), għandu jkollhom fis-seħh pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP) li jelenka l-attivitajiet kollha ta' farmakovigilanza u l-miżuri għat-tnaqqis tar-riskju maqbula.

Sabiex jinkiseb aktar għarfien dwar ir-raġunijiet li jwasslu għal żbalji fil-medikazzjoni u biex dawn jiġu evitati b'mod adegwat, kif ukoll biex jiġi appoġġat il-kejl tal-effettività tal-miżuri maqbula għall-minimizzazzjoni tar-riskju, l-MAHs kollha huma mitluba li jimplimentaw u jużaw kwestjonarju ta' segwitu mmirat, kif maqbul mill-PRAC, għall-iżbalji fil-medikazzjoni kollha rrapportati b'methotrexate u li rriżultaw f'doża eċċessiva.

Sar qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, biex jinformat lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa rilevanti dwar ir-rakkomandazzjonijiet il-ġodda u l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju maqbula.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom methotrexate jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, u filwaqt li jitqiesu l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom methotrexate;

- II-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-*data* pprezentata għal prodotti li fihom methotrexate fir-rigward tar-riskju ta' importanza identifikat ta' żbalji fil-medikazzjoni meta methotrexate intiż li jittiehed darba fil-ġimgħa jittiehed kuljum b'mod mhux intenzjonat, il-kawzi ewlenin għal dan ir-riskju u l-effettività tal-miżuri fis-seħħ ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Din kienet tinkludi t-tweġibiet ipprezentati bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif ukoll il-fehmiet tal-pazjenti u tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa;
- II-PRAC investiga l-kawzi ewlenin tar-riskju msemmi hawn fuq dwar l-iżbalji fil-medikazzjoni u nnota li dawn jistgħu jseħħu fl-istadji kollha tal-proċess tal-medikazzjoni;
- II-PRAC innota li każijiet severi, ta' periklu għall-ħajja u fatali ta' doża eċċessiva minħabba żbalji fil-medikazzjoni bi prodotti mediċinali li fihom methotrexate qed ikomplu jiġu rrapportati u li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ ma kinux effettivi biżżejjed biex jipprevjenu żbalji fil-medikazzjoni, b'mod partikolari fir-rigward tal-formulazzjonijiet orali ta' methotrexate;
- II-PRAC ikkonkluda li hemm bżonn li jissaħħu aktar il-miżuri attwali għall-minimizzazzjoni tar-riskju billi jiżdedu twissijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott u tfakkiriet viżivi fuq il-pakkett ta' barra, ta' ġewwa u li jmiss mal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li tkun teħtieġ dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa, kemm għall-użu orali kif ukoll parenterali;
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda wkoll bidliet oħra għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom methotrexate b'tal-inqas indikazzjoni waħda li tirrikjedi dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa li jinkludi li t-tobba b'għarfien espert fl-użu ta' mediċini li fihom methotrexate biss għandhom jippreskrivuhom u li l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandhom jiżguraw li l-pazjenti jew dawk li jieħdu hsiebhom ser ikunu jistgħu jsegu l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa. Barra minn hekk, jekk id-doża tinqasam f'teħid multiplu, ma għandhiex tibqa' tiġi rakkomandata aktar;
- Meta jitqies in-numru ta' amministrazzjonijiet ta' kuljum b'mod mhux intenzjonat ta' formulazzjonijiet orali ta' methotrexate rrapportati, il-PRAC ikkonkluda li għal dawn il-prodotti għandhom jiġu żviluppati jew aġġornati, jekk dan ikun diġà fis-seħħ, materjal edukattiv għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, f'konformità mal-elementi ewlenin maqbula, kif ukoll kard tal-pazjent li għandha tiġi pprovduta mal-prodott mediċinali, biex tkompli żżid s-sensibilizzazzjoni. Ġie maqbul ukoll li għall-formulazzjonijiet kollha fil-forma ta' pillola ta' methotrexate, il-fliexken u t-tubi attwalment użati fuq il-pakkett li jmiss mal-prodott għandhom jiġu sostitwiti b'folji. Dawn il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju għandhom ikunu riflessi fi pjan tal-ġestjoni tar-riskju.
- Intlaħaq qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni;
- Fl-aħħar nett, il-PRAC qabel li kwestjonarji ta' segwitu mmirati għandu jintużaw għall-każijiet kollha ta' żbalji fil-medikazzjoni rrapportati b'methotrexate u li jirriżultaw f'doża eċċessiva.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom methotrexate jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, u filwaqt li jitqiesu l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom methotrexate.

## **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Bħala konsegwenza, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom methotrexate jibqa' favorevoli suġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kondizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom methotrexate.