

Część VI: STRESZCZENIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (metotreksat)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Charakterystyka produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu zarejestrowany do stosowania we wskazaniach reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera metotreksat jako substancję czynną, podawany jest podskórnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W przypadku produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu powyższe działania są uzupełniane *dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka* ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o działaniach niepożądanych, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany lub przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań, we wstrzykiwaczu. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none">- Toksyczność hematologiczna- Toksyczność płucna- Hepatotoksyczność- Nefrotoksyczność- Teratogenność (poronienia i wady wrodzone)- Błędy medyczne wynikające z nieumyślnego podawania leku codziennie zamiast raz w tygodniu
Istotne potencjalne ryzyka	- Brak
Brakujące informacje	- Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Toksyczność hematologiczna	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody na to, że toksyczność hematologiczna, w tym leukocytopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia lub agranulocytoza, ma powiązanie z metotreksatem można znaleźć w piśmiennictwie. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Niewydolność nerek, niedobór kwasu foliowego w wywiadzie, wiek > 75 roku życia, hipoalbuminemia, możliwe interakcje między lekami i błędy w dawkowaniu zaliczają się do czynników ryzyka.
Środki minimalizacji ryzyka	<p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8.</p> <p>Ulotka dla pacjenta zawiera podobne informacje napisane prostszym językiem.</p> <p><i>Zalecenia</i></p> <p>Pełna morfologia krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek krwi przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia metotreksatem.</p> <p>Morfologia krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek krwi podczas leczenia przynajmniej raz w miesiącu w ciągu pierwszych sześciu miesięcy, a następnie co trzy miesiące. Jakikolwiek znaczny spadek liczby białych krwinek lub płytek krwi wskazywał na natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego i odpowiedniego leczenia wspomagającego.</p> <p>Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki wywołujące toksyczność hematologiczną (np. leflunomid) powinni być pod ścisłą obserwacją pod kątem liczby białych krwinek i płytek krwi.</p> <p>Zahamowanie hematopoezy spowodowane metotreksatem może wystąpić nagle i przy podawaniu pozornie bezpiecznych dawek. Pacjentów należy pouczyć o konieczności zgłaszania wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących infekcję.</p> <p>Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Brak środków minimalizacji ryzyka</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p><u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u></p> <p>Brak</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Toksyczność płucna	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody na to, że toksyczność płucna ma powiązanie z metotreksatem można znaleźć w piśmiennictwie. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nieznane

Środki minimalizacji ryzyka	<p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>ChPL punkty 4.4 i 4.8.</p> <p>Ulotka dla pacjenta: Ulotka dla pacjenta zawiera podobne informacje napisane prostszym językiem.</p> <p><i>Zalecenia</i></p> <p>Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia metotreksatem zaleca się wykonanie oceny układu oddechowego (zdjęcie RTG klatki piersiowej). Należy wykluczyć gruźlicę, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne.</p> <p>W ciągu trwania leczenia (przynajmniej raz w miesiącu podczas pierwszych sześciu miesięcy a następnie co trzy miesiące) należy zwrócić uwagę na możliwe objawy niewydolności płuc i w razie konieczności zaleca się wykonanie badań w kierunku wydolności płuc. Objawy ze strony płuc wymagają szybkiego rozpoznania i odstawienia metotreksatu.</p> <p>W przypadku podejrzenia krwawienia pęcherzykowego należy rozważyć natychmiastowe przeprowadzenie badań w celu potwierdzenia rozpoznania.</p> <p>Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Brak środków minimalizacji ryzyka</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p><u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u></p> <p>Brak</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody na to, że hepatotoksyczność, w tym zwiększenie aktywności transaminaz, zapalenie wątroby lub marskość wątroby, ma powiązanie z metotreksatem można znaleźć w piśmiennictwie. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Istniejące uszkodzenie wątroby lub zaburzenia czynności wątroby zaliczają się do czynników ryzyka.

Środki minimalizacji ryzyka	<p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>ChPL punkty 4,2, 4.3, 4.4, 4.5 i 4.8.</p> <p>Ulotka dla pacjenta: Ulotka dla pacjenta zawiera informacje podobne do tych znajdujących się w ChPL napisane prostszym językiem.</p> <p><i>Zalecenia</i></p> <p>Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia metotreksatem po okresie przerwy od leku zaleca się wykonanie morfologii krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek krwi. Należy wykluczyć zapalenie wątroby, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne.</p> <p>Zaleca się wykonanie prób wątrobowych podczas leczenia. Zaleca się wykonywanie badań i wdrażanie środków bezpieczeństwa w postaci monitorowania aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi. W przypadku ciągłego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia.</p> <p>Należy zwracać szczególną uwagę na wystąpienie hepatotoksyczności. W przypadku obecności lub wystąpienia w czasie leczenia jakichkolwiek odchyień od normy w wynikach prób wątrobowych lub biopsji wątroby należy nie rozpoczynać leczenia lub przerwać leczenie. Te nieprawidłowości powinny wrócić do normy w przeciągu dwóch tygodni, po których można powrócić do leczenia według uznania lekarza. Konieczność przeprowadzenia biopsji wątroby u pacjentów z łuszczycą przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie jest kwestią kontrowersyjną.</p> <p>Sprawdzanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi: W przypadku ciągłego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia. Należy rozważyć częstsze monitorowanie także w przypadku zwiększenia dawki.</p> <p>W przypadku obecności lub wystąpienia w czasie leczenia jakichkolwiek odchyień od normy w wynikach prób wątrobowych lub biopsji wątroby należy nie rozpoczynać leczenia lub przerwać leczenie.</p> <p>Ze względu na potencjalne toksyczne działanie metotreksatu na wątrobę nie należy podawać dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid). Szczególnie ostrożnie należy monitorować pacjentów podczas przyjmowania hepatotoksycznych produktów leczniczych.</p> <p>Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Brak środków minimalizacji ryzyka</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p><u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u></p> <p>Brak</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nefrotoksyczność	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody na to, że nefrotoksyczność ma powiązanie z metotreksatem można znaleźć w piśmiennictwie. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Istnieje zwiększone ryzyko nefrotoksyczności u pacjentów jednocześnie leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8. Ulotka dla pacjenta: Ulotka dla pacjenta zawiera podobne informacje napisane prostszym językiem. <i>Zalecenia</i> Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia metotreksatem po okresie przerwy od leku powinno zostać wykonane badanie czynności nerek. Podczas leczenia metotreksatem czynność nerek powinno się monitorować przy pomocy badań czynności nerek i badania moczu. Należy rozważyć częstsze monitorowanie także w przypadku zwiększenia dawki. U osób zagrożonych zaburzeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) należy częściej wykonywać badania kontrolne. Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Brak środków minimalizacji ryzyka
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u> Brak

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Teratogenność (poronienia i wady wrodzone)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody można odnaleźć w piśmiennictwie. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Kobiety w ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL punkty 4.3, 4.4 i 4.6. Ulotka dla pacjenta: Ulotka dla pacjenta zawiera podobne informacje napisane prostszym językiem. <i>Zalecenia</i> Z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy wykluczyć ciążę. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy przed rozpoczęciem leczenia poinformować ją o ryzyku wad rozwojowych związanych z metotreksatem i definitywnie potwierdzić, że nie jest ona w ciąży, podejmując odpowiednie działania, np. wykonując test ciążowy. W czasie leczenia należy

	<p>powtarzać wykonywanie testów ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić w sprawie zapobiegania i planowania ciąży.</p> <p>W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia podczas leczenia lub przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciąży podczas leczenia metotreksatem i w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia, należy udzielić porady medycznej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu związanego z leczeniem na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.</p> <p>Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>Brak środków minimalizacji ryzyka</p>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p><u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u></p> <p>Brak</p>

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Błędy medyczne wynikające z nieumyślnego podawania leku codziennie zamiast raz w tygodniu	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dowody pochodzą z piśmiennictwa i spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych. Dowody są podsumowane w raporcie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii w procedurze arbitrażowej Artykułu 31, EMEA/H/A-31/1463, opublikowanym 11 lipca 2019 roku. Dostępne dowody uważa się za wystarczające, by ocenić ryzyko jako zidentyfikowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci w podeszłym wieku
Środki minimalizacji ryzyka	<p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p>ChPL punkty 4.2 (ostrzeżenie w ramce), 4.4 i 4.9.</p> <p>Ulotka dla pacjenta: Ulotka dla pacjenta zawiera podobne informacje napisane prostszym językiem.</p> <p><i>Zalecenia</i></p> <p>Pacjentów należy dokładnie przeszkolić w zakresie użycia poprawnej techniki iniekcji. Pierwsze podanie MTX powinno być wykonane pod bezpośrednim nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Osoba przepisująca lek powinna określić dzień podawania leku na receptę.</p> <p>Pacjenta należy jasno poinformować, że podawanie produktu leczniczego ma odbywać się raz w tygodniu.</p> <p>Przedstawiono szczegółowe postępowanie w przypadku przedawkowania.</p> <p>Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.</p> <p>Metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez (lub pod nadzorem) lekarzy dysponujących wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przypomnienie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim</p> <p>Status prawny: Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p>

	<u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<u>Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii</u> Brak

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Metex PEN, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.