

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methotrexate Orion, 2,5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Taedaolevat toimet omav(ad) abiained: 42,0 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Kollased, kumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk M 2.5.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kopsu-, rinnanäärme-, testise- või põiekartsinoom, pea ja kaela epidermoidised kartsinoomid, emakakaela ja munasarjakartsinoom, osteosarkoom, äge lümfoleukeemia lastel ja täiskasvanutel, mitte-Hodgkin'i lümfoom, trofoblastilised kasvaja.

Raskekujuline psoriaas.

Raskekujuline aktiivne reumatoidartriit, mis ei allu teistele ravimitele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metotreksaati võib määrata ainult metotreksaadi kasutamises kogunud ja metotreksaadiga ravimise riske täielikult mõistev arst.

#### **Tähtis hoiatus Methotrexate Orion'i (metotreksaat) annustamise kohta**

Reumaatiliste või nahahaiguste raviks **tohib Methotrexate Orion'i (metotreksaat) manustada ainult üks kord nädalas**. Methotrexate Orion'i (metotreksaat) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Ravimi määramisel peab arst veenduma, et patsiendid või nende hooldajad on suutelised kinni pidama üks kord nädalas annustamisskeemist. Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

#### Reumatoidartriit

Seda ravimit võetakse üks kord nädalas.

Ravimi väljakirjutaja täpsustab ravimi võtmise päeva retseptil.

Tavaline annus on 7,5...15 mg üks kord nädalas. Annuste manustamise graafikut võib optimaalsete tulemuste saavutamiseks järk-järgult kohandada, kuid kogu annus ei tohiks ületada 20 mg nädalas.

Seejärel peaks annust vähendama madalaima võimaliku efektiivse annuseni, mis saavutatakse enamasti 6 nädala jooksul.

## Psoriaas

Seda ravimit võetakse üks kord nädalas.

Ravimi väljakirjutaja täpsustab ravimi võtmise päeva retseptil.

Võimalike toksiliste toimete välistamiseks on soovitatav enne ravi alustamist manustada patsiendile prooviannus 2,5-5,0 mg. Kui ühe nädala aja pärast on vastavate laboratoorsete uuringute tulemused normaalsed, siis võib alustada ravi. Tavaline annus on 7,5...15 mg üks kord nädalas. Vajadusel võib nädalast koguannust tõsta koguseni 25 mg. Seejärel peaks annust vähendama madalaima võimaliku efektiivse annuseni vastavalt ravimi terapeutilisele toimele, mis enamasti saavutatakse 4 kuni 8 nädala jooksul.

Patsienti peab täielikult teavitama ravimiga seotud riskidest ning arst peab pöörama erilist tähelepanu maksatoksilisuse nähtudele, määrates maksafunktsiooninäitajad verest enne, kui alustatakse ravi metotreksaadiga. Ravi ajal peab vastavaid uuringuid kordama 2 kuni 4 nädala tagant. Ravi eesmärgiks on ravimi annuse vähendamine madalaimale võimalikule tasemele ja selle manustamise vahelisi perioode venitada nii pikaks kui võimalik. Metotreksaadi kasutamine võib võimaldada tagasipöördumist hariliku toopilise ravi juurde ning seda peaks soosima.

## Kasutamine tsütostaatikumina

### Hoiatus!

Kasvajavastases ravis kasutamisel korrigeeritakse metotreksaadi annust lähtuvalt keha pindalast. Valesti arvatud annustamise tagajärjel on teatatud surmavatest intoksikatsioonidest. Nii tervishoiutöötajad kui patsiendid peavad olema teadlikud toksilistest toimetest.

Ühekordne maksimaalne annus on 30 mg/m<sup>2</sup> 5 ööpäeva jooksul.

Seejärel soovatakse luuüdi taastumiseks katkestada ravi vähemalt kaheks nädalaks.

## Patsientide erirühmad

### Kasutamine eakate patsientide puhul

Metotreksaati peab eakate patsientide puhul kasutama erilise ettevaatusega. Kõrge eaga seotud maksa ja neerude nõrgenenud talitluse ning väiksemate folaatide varude tõttu peaks kaaluma väiksemate annuste kasutamist.

### Neerukahjustusega patsiendid

Metotreksaadi kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Annust tuleb kohandada vastavalt kehtivatele soovitudele järgmiselt:

Kreatiini kliirens (ml/min)	Annus
>50	100%
20...50	50%
<20	Metotreksaati ei tohi manustada

### Maksakahjustusega patsiendid.

Patsientidele, kellel on või on olnud anamneesis märkimisväärne maksahaigus, eriti alkoholist põhjustatud, peab metotreksaati manustama väga ettevaatlikult või manustamisest loobuma. Kui bilirubiin on >5 mg/dl (85,5 µmol/l), on metotreksaat vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

## Lapsed

Laste ravis tuleb jälgida kohalikke kehtivaid ravijuhendeid.

Reumaatiliste või nahahaiguste raviks tuleb metotreksaati annuses 15mg/m<sup>2</sup> manustada suukaudselt üks kord nädalas, ravimiga indutseeritud remissiooni säilitamiseks. Lastel vanuses alla 3 aasta ei soovitata seda ravimit kasutada ebapiisavate andmete tõttu ohutuse ja efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

### Kasutamine kolmanda jaotusruumiga (pleuraefusioonid, astsiit) patsientidel

Kuna metotreksaadi poolväärtusaeg võrreldes normaalsega võib pikeneda kolmandasse ruumi jaotumise võimalusega patsientidel kuni 4 korda, võib olla vajalik annust vähendada või mõningatel juhtudel metotreksaadi manustamine katkestada.

### Erimärkus

Kui suukaudselt ravilt minnakse üle parenteraalsele ravile, võib olla vajalik annuse vähendamine metotreksaadi muutuva biosaadavuse tõttu suukaudsel manustamisel.

Nende patsientide jaoks, kelle puhul ei saa kasutada antud tugevusega metotreksaati, on saadaval ka teistsuguse tugevusega sama ravimpreparaati.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Oluliselt halvenenud maksafunktsioon.
- Oluliselt halvenenud neerufunktsioon.
- Eelnevad vere düskraasiad, näiteks luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia, või tõsine aneemia.
- Alkoholism.
- Raske akuutne või krooniline nakkus või immuunpuudulikkuse sündroom.
- Stomatiit, suuõõne haavandid ja teadaolevad aktiivsed seederakti haavandid.
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Ülitundlikkus metotreksaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Samaaegselt metotreksaadi raviga ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega.
- Samaaegne ravi etretinaadiga.

Mitteonkoloogiliste näidustuste korral ka:

- Rasedus (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Hoiatused

Ravi metotreksaadiga võib määrata vaid arst, kellel on kogemused antimetaboliitidega teostatava kemoteeraapiaga.

#### *Reumatoidartriit, psoriaas*

Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

Arst peab veenduma, et patsient on teadlik sellest, et Methotrexate Orion'i (metotreksaat) tohib võtta ainult üks kord nädalas.

Patsiente tuleb teavitada sellest, kui tähtis on järgida annustamisskeemi (üks kord nädalas).

Patsiente tuleb ravi ajal kohaselt jälgida, et võimalikke toksilisi toimeid või kõrvaltoimeid saaks võimalikult kiiresti avastada ja hinnata.

Ravieelsed ning perioodilised hematoloogilised uuringud on vajalikud selleks, et kasutada metotreksaati kemoteerapias ohutult, sest metotreksaat põhjustab tavaliselt hematopoeesi supressiooni. See võib juhtuda ootamatult ka siis, kui patsiendile tundub olevat määratud turvaline annus; igasuguse suure vererakkude hulga vähenemise korral tuleb ravimi võtmine viivitamatult lõpetada ning alustada sobiva raviga.

Metotreksaatravi saavatele patsientidele on üldiselt soovitatavad järgmised laboratoorsed uuringud osana põhilisest kliinilisest hindamisest ja sobivast jälgimisest: täielik hemogramm, hematokrit, uriinianalüüs, neeru- ja maksafunktsiooni analüüsid ja rindkere röntgen. Eesmärgiks on avastada iga olemasolev organi funktsioonihäire või süsteemipuudulikkus. Uuringud peab teostama enne ravi algust, ravi ajal sobivate vaheaegade järel ning pärast ravi lõppemist.

Eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kes on saanud varem kiiritusravi (eelkõige vaagnapiirkonna

kiiritusravi), kellel on vereloomesüsteemi funktsiooni kahjustus (näiteks pärast varasemat kiiritus- või keemiaravi), samuti halvas üldseisundis ja kõrges vanuses patsiente ning väikelapsi.

Arvestades raskete või isegi surmaga lõppeda võivate toksiliste reaktsioonide tekkevõimalust, peab raviarst patsiente põhjalikult teavitama võimalikest riskidest (sealhulgas toksilisuse varastest nähtudest ja sümptomitest) ning soovitatavatest ohutusmeetmetest. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti kohe, kui neil ilmnevad üleannustamise mis tahes sümptomid, ja et üleannustamise sümptomeid tuleb jälgida (sealhulgas regulaarsete laboratoorsete analüüsidega).

Annused, mis on suuremad kui 20 mg nädalas, võivad oluliselt suurendada toksilisust, eelkõige luuüdi pärssimist.

#### *Respiratoorne süsteem*

Enne metotreksaatravi algust soovitatakse teha rindkere röntgenuurin.

Pleura efusioon tuleb enne metotreksaadiga ravi alustamist kõrvaldada.

Ravi ajal võib tekkida äge või krooniline interstitsiaalne pneumoniit, mis on sageli seotud vere eosinofiiliaga ning see on põhjustanud surma. Pneumoniit võib tekkida ägedalt ja ükskõik millal ravi ajal, ei möödu alati täielikult ning võib tekkida mis tahes annuste kasutamisel (sealhulgas ka nii väikeste annustega nagu 7,5 mg nädalas). Tavalisteks sümptomiteks on düspnoe, köha (eriti kuiv ebaproduktiivne köha) ning palavik, mistõttu peab patsiendi põhjalikult läbi vaatama iga korralise visiidi ajal. Patsienti peab pneumoniidi ohust teavitama ning neil peab soovutama arstiga viivitamatult ühendust võtma juhul, kui neil tekib püsiv köha või düspnoe.

Lisaks on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.

Ravi metotreksaadiga peab katkestama patsientidel, kellel esineb kopsuhaigus ning ka uuringute (sh rindkere röntgen) ajaks nakkuse ja kasvajate välistamiseks. Kui kahtlustatakse metotreksaadist tingitud kopsuhaigust, tuleb alustada ravi kortikosteroididega ning ravi metotreksaadiga ei tohi uuesti alustada.

#### *Hematoloogilised näitajad*

Enne ravi, ravi ajal ja ravi järgselt tuleb teha täisvere analüüs. Kui ilmneb kliiniliselt oluline valgete vereliblede või vereliistakute arvu vähenemine, peab ravi metotreksaadiga viivitamatult lõpetama. Patsiendil peab soovutama anda teada kõigist haiguslikest sümptomitest ning nakkusele viitavatest tundemärkidest.

#### *Maksafunktsioon*

Metotreksaadi manustamisel olemasoleva või varasema maksahaigusega, eriti alkoholist tingitud maksahaigusega patsientidele tuleb olla äärmiselt ettevaatlik või üldse hoiduda metotreksaadi kasutamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Metotreksaat võib olla hepatotoksiline, eriti suurte annuste või pikaajase ravi korral. Teatatud on maksa atroofia, nekroosi, tsirroosi, rasvarakkude muutustest ja periportaalse fibroosi juhtudest. Kuna muutused võivad toimuda eelnevate gastrointestinaalse või hematoloogilise toksilisuse tundemärkideta, on maksafunktsiooni uuring enne ravi alustamist kohustuslik ning seda tuleb ravi ajal regulaarselt korrata.

Maksafunktsiooni analüüsid: erilist tähelepanu tuleb pöörata maksatoksisuse esinemisele. Ravi ei tohi alustada ega ka jätkata kui maksafunktsiooni analüüsides või maksabiopsia vastustes esinevad või tekivad ravi ajal mingisugusedki kõrvalekalded. Need muutused peaksid normaliseeruma kahe nädala jooksul ning seejärel võib arst vajadusel ravi taasalustada.

Astsiit tuleb enne metotreksaadiga ravi alustamist kõrvaldada.

Samaaegselt metotreksaadiga ei tohi võtta teisi maksatoksilisi ravimeid, kui need pole hädavajalikud ning alkoholi manustamist peab vältima või kogust oluliselt vähendama (vt. 4.5). Patsientidel, kes

kasutavad samaaegselt metotreksaadiga ka teisi maksatoksilisi (või hematotoksilisi) ravimeid (nt leflunomiid), tuleb teostada täiendavaid maksaensüümide uuringuid.

On vaja lisauuringuid, et teha kindlaks, kas maksafunktsiooni seeriastid või III tüüpi kollageeni propeptiidi määramine sobivad maksatoksilisuse kindlakstegemiseks.

Vajadust maksabiopsia järgi tuleb hinnata juhupõhiselt ja järgida kohalikke kehtivaid ravijuhendeid. Maksabiopsiate tegemist potentsiaalse maksatoksilisuse uurimiseks soovitatakse raskete psoriaasi vormide pikaajalise ravi korral. Puuduvad tõendid maksabiopsia kasutamise tõhususest maksa toksilisuse jälgimiseks reumatoloogiliste näidustuste puhul.

Riskifaktoritega patsiendid

Primaarsed:

- anamneesis alkoholi tarvitamine,
- maksaensüümide püsiv tõus,
- anamneesis hepatopaatia, k.a krooniline hepatiit B või C,
- perekondlikus anamneesis pärilik hepatopaatia,

Sekundaarsed (vähese olulisusega):

- *diabetes mellitus*,
- adipoosus,
- anamneesis ekspositsioon hepatotoksilistele ravimitele või kemikaalidele.

#### *Neerufunktsioon*

Metotreksaadi eritumine toimub peamiselt neerude kaudu. Selle kasutamine neerufunktsiooni häirete olemasolul võib põhjustada mürgiste annuste kuhjumist organismis või neerude veelgi suuremat kahjustust. Metotreksaadi aeglustunud eritumise tõttu neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb selliste patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik ja kasutada tohib üksnes metotreksaadi väikeseid annuseid (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerufunktsiooni peab põhjalikult uurima enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi. Juhul kui avastatakse tõsine neerupuudulikkus, siis tuleb olla eriti ettevaatlik. Neerukahjustusega patsientide annused peaksid olema väiksemad. Suur annus võib põhjustada metotreksaadi või ainevahetuse käigus tekkinud metotreksaadi jääkproduktide ladestumist neerutuubulites. Ravi metotreksaadi keskmiste ja suurte annustega ei tohi alustada juhul, kui uriini pH väärtused on alla 7,0. Ennetusliku abinõuna soovitatakse kiiret vedeliku ainevahetust ja uriini alkalineerimist pH tasemeni 6,5 ... 7,0, kasutades selleks suu kaudu või intravenoosselt manustatavat naatriumbikarbonaati (5 x 625 mg tabletid iga kolme tunni järel) või atsetasolamiidi (500 mg suu kaudu neli korda päevas). Uriini reaktsiooni aluselisust tuleb kontrollida korduva pH seirega (pH väärtus peab olema  $\geq 6,8$ ) vähemalt esimese 24 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamise alustamist.

#### *Seedetrakt*

Kõhulahtisus ja haavandiline stomatiit on sageli esinevad mürgitusnähud ning nõuavad ravi katkestamist, sest vastasel juhul võib tagajärjeks olla hemorraagiline enteriit ning soole perforatsioonist põhjustatud surm. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib veriokse, tumeda värvusega roe või veriroe.

Seisundid, mis põhjustavad dehüdratsiooni, nagu oksendamine, suurendavad metotreksaadi toksilisust toimeaine sisalduse suurenemise tõttu. Sellisel juhul tuleb ravi metotreksaadiga katkestada dehüdratsiooni sümptomite möödumiseni. Oluline on avastada metotreksaadi sisalduse suurenemine esimese 48 tunni vältel, sest vastasel juhul võib tekkida pöördumatu metotreksaadi toksilisus.

#### *Immuunsüsteem*

Metotreksaadil on mõningane immunosupressiivne mõju ning immuunsüsteemi vastus samaaegselt teostatavale vaktsineerimisele võib nõrgeneda. Ravi ajal peaks vältima vaktsineerimist elusvaktsiinidega.

Metotreksaadi immunosupressiivset toimet tuleks arvestada juhul kui patsiendi immuunsüsteemi reaktsioon on oluline või hädavajalik. Erilist tähelepanu tuleks pöörata mitteaktiivsele kroonilisele nakkusele (nt *herpes zoster*, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), sest need võivad aktiveeruda.

#### *Psoriaas*

Teada on juhtumeid, mil metotreksaadi kasutamine psoriaasi raviks on põhjustanud surma. Psoriaasi korral peab metotreksaadiga ravima vaid rasket teistele ravidele allumatut psoriaasi, invaliidistavat haiguse vormi, mille puhul teistsugune ravi ei anna rahuldavaid tulemusi ning ainult juhul kui diagnoosi on kinnitatud biopsiaga ja/või pärast dermatoloogi konsultatsiooni.

#### *Fertiilsus*

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist viljakuse vähenemist, oligospermiat, menstruaaltsioonihäireid ja amenorröad, kahjustades manustamisperioodi ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Ravi lõpetamisel need toimed arvatavasti taanduvad.

#### *Teratogeensus – risk reproduktiivsusele*

Metotreksaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb fertiilses eas naispatsientidega arutada võimalikku toimet reproduktiivsusele ning raseduse katkemise ja väärarengute riski (vt lõik 4.6). Mitteenkoloogiliste näidustuste korral tuleb enne Methotrexate Orion'iga ravi alustamist kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Nõuandeid meestele rasestumisvastaste meetmete kohta vt lõik 4.6.

#### *Teised ravimid*

Metotreksaadi (enamasti suurtes annustes) manustamisel koos mõne mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA) on ette tulnud surmajuhtumeid.

Reumatoidartriidi ravil võib jätkata ravi atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidse põletikuvastase ainega ning väikestes annustes manustatavate steroididega. Peab siiski arvestama, et samaaegne ravi metotreksaadi ja mittesteroidse põletikuvastase ainega võib olla seotud suurema mürgitusohuga. Steroidide annust võib järk-järgult vähendada patsientide puhul, kellel ilmnevad metotreksaadiga ravimisel paranemise märgid.

Metotreksaadi ja teiste reumavastaste toimeainete, nagu näiteks kuld, penitsillamiin, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin või teised tsütotoksilised toimeained, vastastikust toimet ei ole veel põhjalikult uuritud ning nende manustamine koos metotreksaadiga võib põhjustada kõrvalmõjude sageduse kasvu.

Foolaatantagonistide, näiteks trimetoprim/sulfametoksasool on harvadel juhtudel põhjustanud ägedat megaloblastilist pantsütopeeniat.

Kõik patsiendid, kellel ilmneb äge metotreksaadi toksilisus, võivad vajada foliinhapet. Reumatoidartriidi või psoriaasiga patsientidel (kelle annused on suuremad) on soovitatav foolhappe või foliinhappe täiendav manustamine, et vähendada metotreksaadi toksilisust, nagu seedetrakti sümptomid, stomatiit, alopeetsia ja maksaensüümide sisalduse suurenemine.

Enne foolhappe täiendavat manustamist on soovitatav kontrollida vitamiin B<sub>12</sub> sisaldust, eelkõige üle 50-aastastel täiskasvanutel, sest foolhape võib maskeerida vitamiin B<sub>12</sub> puudust.

#### Ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist metotreksaadiga või ravi jätkamist metotreksaadiga pärast vahepealset taastumisaega, peab patsiendi anamneesi, füüsilise läbivaatuse ja laboratoorsete testide abil hindama neerude, maksa ja luuüdi funktsiooni.

Metotreksaadi süstemaatiline toksilisus võib seerumi poolväärtusaja pikenemise tõttu olla samuti suurem patsientidel, kellel on neerufunktsiooni häireid, astsiit või muu efusioon.

Pahaloomulised lümfoomid võivad tekkida patsientidel, kes saavad metotreksaati väikestes annustes. Sel juhul tuleb ravi lõpetada. Juhul kui lümfoom ei näita spontaanse regressiooni märke, on vaja alustada tsütotoksilise raviga.

Onkoloogiapatsientidel, kes saavad metotreksaatravi, on teatatud entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia juhtudest; seda riski ei saa välistada ka mitteonkoloogiliste näidustustega patsientide puhul.

Metotreksaat seotakse pärast imendumist osaliselt seerumi albumiiniga ning selle toksilisus võib suureneeda seoses mõnede ainete, nt salitsülaadid, sulfoonamiidid, fenütoiin, mõned bakterivastased ravimid, näiteks tetratsükliin, klooramfenikool ja paraaminobensoehape nagu näiteks ümberpaigutumisega. Neid ravimeid, eriti salitsülaate ja sulfoonamiide, ükskõik kas need on bakterivastased, hüpoplükeemilised või diureetilised, ei tohi koos metotreksaadiga manustada, kuni tehakse kindlaks antud leidude tähtsus.

Vitamiinpreparaadid, mis sisaldavad foolhapet või selle derivaate, võivad muuta organismi reaktsiooni metotreksaadile.

Metotreksaati tuleb kasutada äärmise ettevaatlikkusega juhul kui patsiendil on/on olnud infektsioon, peptiline haavand, haavandiline koliit, debiilsus või kui patsient on väga noor või väga vana. Kasutamine seedetrakti ägeda haavandtõve korral on vastunäidustatud. Kui ravi kestel ilmneb sügav leukopeenia võib tekkida bakteriaalne nakkus või selle tekke oht. Tavaliselt soovitatakse sel puhul metotreksaadi ravi katkestamist ning vastavat antibiootilist ravi. Luuüdi tõsise depressiooni puhul võib vajalikuks osutuda vere või trombotsüütide ülekanne.

Metotreksaatravi ajal võivad taastekkida kiiritusravist tingitud dermatiit ja päikesepõletus (nn tagasilöögireaktsioonid). Psoriaatilised haiguskolded võivad samaaegse ultraviolettkiirguse ja metotreksaadi kasutamise tõttu halveneda.

Pärast metotreksaadi ühekordset või korduvat manustamist on teatatud rasketest, mõnel juhul ka surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sealhulgas epidermise toksiline nekroolüüs (Lyelli sündroom) või Stevensi-Johnsoni sündroom.

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Pärast imendumist seotakse metotreksaat osaliselt seerumi albumiiniga. Teatud ravimid (nt salitsülaadid, sulfoonamiidid, fenüülbutasoon, barbituraadid, trankvillisaatorid, suukaudsed kontratseptiivid, amidopüriini derivaadid, p-aminobensoehape, tiasiid-diureetikumid, suukaudsed diabeediravimid ja doksorubitsiin) vähendavad antud sidumist. Sel juhul võib metotreksaadi toksilisus samaaegsel tarvitamisel suureneeda. Kuna probenetsiid ja nõrgad orgaanilised happed, nagu näiteks „lingudiureetikud” ning pürasoolid, vähendavad tubulaarset sekretsiooni, peaks nende ravimite kasutamisel samaaegselt metotreksaadiga olema väga ettevaatlik.

Penitsilliin võib vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit ja täheldatud on hematoloogilist ning gastrointestinaalset toksilisust penitsilliini kombineerimisel nii suurte kui ka väikeste metotreksaadi annustega.

Suukaudselt manustatavad antibiootikumid, nagu tetratsükliin, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid, võivad vähendada metotreksaadi imendumist soolest või takistada enterohepaatilist tsirkulatsiooni, inhibeerides soole mikrofloorat ja surudes alla bakterite abil toimuvat metotreksaadi metabolismi.

Antibiootikumid, nagu penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid, tsiprofloksatsiin ja tsefalotiin võivad üksikjuhtudel samuti vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, mille tagajärjeks võib olla seerumi metotreksaadi kontsentratsiooni suurenemine, millega võivad kaasneda hematoloogiline ja seedetrakti toksilisus.

Metotreksaadi tarbimist samaaegselt teiste potentsiaalselt nefro-, hemato- ja hepatotoksiliste toimeainetega (nt sulfasalasiin, leflunomiid ja alkohol) peab vältima. Eriti ettevaatlik peab olema jälgides patsiente, kellele on määratud metotreksaat kombinatsioonis asatiopiini või retinoididega.

Metotreksaadi kombineerimine leflunomiidiga võib suurendada pantsütoopenia tekke riski.

Nefrotoksilisuse suurenemist võib täheldada juhul, kui suurtes annustes metotreksaati manustatakse kombineeritult potentsiaalselt nefrotoksilise kemoteraapilise toimeainega (nt tsisplatiin).

Mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid ei tohi manustada enne ega ka samaaegselt kõrges annuses metotreksaadiga. Mõnede mittesteroidsete põletikuvastaste ja kõrges doosis metotreksaadi samaaegne tarbimine on põhjustanud metotreksaadi sisalduse suurenemist seerumis ja pikemaajalist püsivust seerumis ning gastrointestinaalse ja hematoloogilise toksilisuse suurenemist. Väiksemate metotreksaadi annuste puhul on avastatud loomadel, et need vähendavad metotreksaadi tubulaarset sekretsiooni ning tõenäoliselt suurendavad selle toksilisust. Sellele vaatamata on reumatoidartriidiga patsiente lisaks metotreksaadile probleemideta ravitud ka MSPVAdega. Sellele vaatamata peaks täheldama, et metotreksaadi annused, mida kasutatakse reumatoidartriidi raviks (7,5...15 mg/nädalas) on veidi väiksemad kui psoriaasi ravimiseks kasutatavad annused ning suuremad annused võivad põhjustada ootamatut mürgitust.

Foolhapet või selle derivaate sisaldavad vitamiini- või muud preparaadid mõjutada metotreksaadi efektiivsust.

Kui patsient saab (või on saanud) ravimpreparaate, mis võivad avaldada kahjulikku mõju luudile (näiteks sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin), tuleb arvestada vereloomehäirete tekkevõimalusega.

Samaaegne ravimpreparaatide kasutamine, mis võivad põhjustada foolhappe puudust (näiteks sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool), võib suurendada metotreksaadi toksilisust. Seetõttu tuleb olla eriti ettevaatlik patsientidega, kellel on foolhappe puudus.

Teadad on luuüdi supressiooni ja vähenenud folaatide kontsentratsiooni juhtumeid triamtereeni ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel.

Teiste hematotoksiliste ravimpreparaatide (näiteks metamisooli) samaaegne manustamine suurendab metotreksaadi raskete hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke tõenäosust.

Tõendatud on, et metotreksaadi ja omeprasooli samaaegne kasutamine pikendab metotreksaadi eliminatsiooni neerude kaudu. Samaaegne prootonpumba inhibiitorite, näiteks omeprasool ja pantoprasool, kasutamine võib põhjustada koostoimeid. Ühel juhul, kui metotreksaati kombineeriti pantoprasooliga, vähenes metaboliidi 7-hüdroksümetotreksaadi eritumine ning tekkisid lihasvalu ja värisemine.

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit. Kui teofüllüüni kasutatakse koos metotreksaadiga, siis peaks teofüllüüni taset jälgima. Ravi ajal metotreksaadiga tuleb vältida ülemäära kofeiini või teofüllüüni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad joogid, must tee) tarbimist, sest see võib nõrgendada metotreksaadi toimet tulenevalt metotreksaadi ja metüülksantiinide võimalikust koostoimest adenosüüli retseptoritel.

Arvestada tuleb farmakokineetiliste koostoimetega metotreksaadi, krambivastaste ravimite



(metotreksaadisalduse vähenemine seerumis) ja 5-fluoruratsiili (5-fluoruratsiili poolväärtusaja pikenemine) vahel.

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on täheldatud siiski metotreksaadi kliirensi vähenemist, mille tulemusena suureneb/pikenenud vere metotreksaadi sisaldus potentsiaalselt toksilise tasemeni. Metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres peaks hoolikalt patsientidel, keda ravitakse samaaegselt nende kahe ravimiga.

Dilämmastikoksiidi kasutamine võimendab metotreksaadi toimet folaatide metabolismile, suurendades toksilisust, mille tulemusena võivad tekkida nähud nagu raske prognoosimatu müelosupressioon ja stomatiit ning intratekaalse manustamise korral ägenenud raske prognoosimatu neurotoksilisus. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist vältida.

Kolestüramiin võib enterohepaatilise ringluse takistamise teel suurendada metotreksaadi mitterenaalset eritumist.

Metotreksaadi kombineerimisel teiste tsütostaatiliste ravimitega tuleb arvestada metotreksaadi kliirensi aeglustumise võimalusega.

Prokarbasiini manustamine suureannuselise metotreksaatravi ajal suurendab neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriski.

Kiiritusravi metotreksaadi kasutamise ajal võib suurendada pehmete kudede või luu nekroosi riski.

Metotreksaat suurendab merkaptopuriini plasmakontsentratsiooni. Metotreksaadi ja merkaptopuriini kombineerimisel võib olla vajalik annuste kohandamine.

Kemoterapeutilisi toimeaineid kasutava patsiendi vaksineerimine elusvaktsiiniga võib põhjustada tõsist või surmavat nakkushaigust. Immuunsüsteemile avalduva toime tõttu võib metotreksaat muuta vaksineerimise edukuse testi tulemusi (immunoloogilised protseduurid immuunreaktsiooni hindamiseks). Ravi ajal metotreksaadiga tuleb vältida vaksineerimist elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Esineb krampide tekkimise oht, mida põhjustab fenütoiini imendumise vähenemine seedetraktist tsütotoksilise toimeaine mõjul ning toksilisuse suurenemine või tsütotoksilise toimeaine efektiivsuse kadumise risk, mida põhjustab fenütoiini poolt suurenenud maksametabolism.

Tsüklosporiin võib tõsta metotreksaadi efektiivsust ja toksilisust. Antud kombinatsiooni kasutamisel võib tekkida üleliigselt tugev immunosupressioon, mis omakorda võib põhjustada lümfotsüütide proliferatsiooni.

Eelkõige just ortopeedilistel operatsioonidel, kus esineb suur infektsioonirisk, tuleb metotreksaadi ja immunomodulaatorite kombineeritud kasutamisse suhtuda ettevaatusega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasestumisvõimelised naised/ rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi metotreksaatravi ajal rasestuda ning peavad metotreksaatravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärarengute riskist ja usaldusväärsete meetoditega, näiteks rasedustesti abil tuleb välistada rasedus. Ravi ajal tuleb rasedustesti vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastast meetodit ei ole mõnda aega kasutatud) korrata. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses raseduse vältimisega ja planeerimisega.

### Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas metotreksaat satub seemnerakkudesse. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi genotoksilist toimet ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud väikeses annuses metotreksaati (vähem kui 30 mg nädalas), väärengute või raseduse katkemise risk suurem. Suuremate annuste kasutamise kohta ei ole piisavalt andmeid, et hinnata väärengute või raseduse katkemise riski pärast meespartneri kokkupuudet.

Ettevaatusabinõuna on seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel soovitatav kasutada metotreksaatravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi metotreksaatravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

### Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui metotreksaatravi ajal või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tekib rasedus, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaatravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisust, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südame-veresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasisese kasvupeetuse ja kaasasündinud väärengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

- Iseeneslik abort tekkis 42,5%-l naistest, kes kasutasid raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati, ning 22,5%-l naistest, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaati.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6%-l elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes 4%-ga elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaati.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärengute riski, eriti onkoloogilistel näidustustel tavapäraselt kasutatavate annuste korral.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

Kui metotreksaati kasutatakse onkoloogilistel näidustustel, ei tohi seda manustada raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril. Igal üksikjuhtumil tuleb hinnata, kas ravi kasulikkus on suurem kui võimalik risk lootele. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient metotreksaatravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele.

### Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruatsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel kõnealused toimed pärast ravi lõpetamist taandusid. Metotreksaadi kasutamisel onkoloogilistel näidustustel on soovitatav, et rasedust planeerivad naised konsulteeriks enne ravi alustamist võimaluse korral geneetilise nõustamise keskusega ning et mehed küsiks enne ravi alustamist nõu sperma säilitamise võimaluste kohta, sest suurtes annustes võib metotreksaat olla genotoksiline (vt lõik 4.4).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal võivad ilmneda kesknärvisüsteemi haiguslikud sümptomid, näiteks väsimus ja pearinglus, mis võib kas kergelt või mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Üldiselt sõltub kõrvaltoimete sagedus ja tõsidus annuse suurusest, annustamise sagedusest, annustamise viisist ning toime kestusest.

Juhul kui ilmnevad kõrvaltoimed, peaks annust vähendama või ravi katkestama ning rakendama vajalikke sobivaid ravimeetmeid, nagu näiteks kaltsiumfolinaadi manustamine (vt. lõigud 4.2 ja 4.4). Metotreksaatravi tuleks taasalustada ainult äärmise ettevaatusega pärast patsiendi ravivajaduse hoolikat kaalumist ja olla väga valvas toksilisuse taastekke võimaluse suhtes.

Metotreksaadi kõige tõsisemad kõrvaltoimed on luuüdi pärssimine, kopsutoksilisus, maksatoksilisus, neerutoksilisus, neurotoksilisus, trombemboolia, anafülaktiline šokk ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Kõige sagedamini (esinemissagedus „väga sage“) täheldatud metotreksaadi kõrvaltoimed on seedetrakti häired (näiteks stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, isutus) ja maksafunktsiooni testide kõrvalekalded (alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotrasferaasi (ASAT), bilirubiini, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine). Muud sagedamini (esinemissagedus „sage“) esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aneemia, trombopeenia, peavalu, väsimus, uimasus, pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega sageli kaasneb eosinofiilia, suulimaskesta haavandid, kõhulahtisus, eksanteem, erüteem ja sügelus.

Metotreksaat põhjustab kõige sagemini kõrvaltoimeid suurte ja sageli manustavate annuste puhul, nt vähktõve ravil. Kasvajavastases ravis on metotreksaadi peamised annust piiravad toksilised toimed müelosupressioon ja mukosiit. Nende kõrvaltoimete raskusaste sõltub metotreksaadi annusest, manustamisviisist ja kasutamise kestusest. Mukosiit tekib tavaliselt 3...7 päeva pärast ravi alustamist metotreksaadiga, leukopeenia ja trombotsütopeenia tekivad mõni päev hiljem. Patsientidel, kellel metotreksaadi eritumise mehhanismid ei ole häiritud, mööduvad müelosupressioon ja mukosiit tavaliselt 14...28 päevaga.

Teadaolevad metotreksaadi kõrvaltoimed on antud allolevas tabelis vastavalt organsüsteemidele.

Kõrvaltoimete sagedus on klassifitseeritud järgnevalt klassifitseeritud: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid	Oportunistlikud infektsioonid	<i>Herpes zoster</i> Sepsis		Surmaga lõppev sepsis Inaktiivse kroonilise infektsiooni reaktiveerumine
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Lümfoom <sup>1</sup>			
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia	Luuüdi depressioon Trombotsütopeenia, Aneemia Vereloome häired	Megaloblastiline aneemia	Hüpogamma-globulineemia aplastiline aneemia, Lümfo-proliferatiivsed häired (osaliselt	Agranulotsütoos Pantütopeenia Eosinofiilia

				pöörduvad), lümfadenoopaatia	
Immuun- süsteemi häired		Anafülaktilist tüüpi reaktsioonid		Immuno- supressioon	Anafülaktiline šokk, Allergilised reaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired			<i>Diabetes mellitus</i>		
Psühhiaatrilised häired			Depressioon Segasusseisund	Unetus, psühhoosid	Meeleolu muutused
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus Väsimus Uimasus	Vertiigo	Hemiparees Parees	Ärrituvus Düsartria Afaasia Letargia Ajuturse, Mööduv kerge kognitiivne düsfunktsioon, Düsartria, Ebatavalised kraniaalnärvide aistingud	Krambid Leukoentsefalo- paatia (pärast metotreksaadi intravenooset ravi patsientidel, kes on läbinud kraniospinaalse kiiritusravi) Entsefalopaatia/ Leukoentsefalo- paatia, valu, lihaste astenia või paresteesiad jäsemetes, maitsemuutused (metallimaitse), Meningism, Ajuturse, äge aseptiline meningiit, paralüüs
Silma kahjustused				Konjunktiviit Nägemise hägustumine	Nägemishäired, retinopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused				Tinnitus	
Südame häired				Perikardi efusioon Perikardiit	Perikardi tamponaad
Vaskulaarsed häired		Ninaverejooks	Hüpotensioon Tromboembolism	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Pneumoniit/ alveoliit Interstitsiaalne kopsupõletik (võib olla letaalne ja seotud eosinofiiliaga) Interstitsiaalne/ pulmonaarne	Düspnoe Farüingiit <sup>1</sup> Respiratoorne paralüüs	<i>Pneumocystis carinii</i> – kopsupõletik ja muud kopsu infektsioonid Krooniline interstitsiaalne obstruktiivne kopsuhaigus Pleuriit	Pleura efusioon Bronhiaalastma Kopsualveoolide verejooks <sup>4</sup>

		fibroos		Kuiv kõha	
Seedetrakti häired <sup>3</sup>	Stomatiit Anoreksia Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus		Gingiviit Gastrointestinaalsed haavandid (sh suuhaavandid) ja hemorraagia Enteriit	Veriokse Toksiline megakoolon	Düspepsia, kõhuvalu, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Suurenenud transaminaasi aktiivsus (ALT, AST)		Hepatotoksilisus Periportaalne fibroos Maksatsirroos Äge hepatiit		Alkaalse fosfataasi ja bilirubiini sisalduse suurenemine, Seerumi albumiini sisalduse vähenemine, Maksa äge degeneratsioon Maksa-puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erütematoosne lööve Alopeetsia	Pruriit Stevensi-Johnsoni sündroom Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Hüperfotosensitiivsus Akne Pigmentdilaigud Urtikaaria <i>Erythema multiforme</i> Psoriaatilise haiguskolde valulik kahjustus Nahahaavandid Onühhholüüs, samaaegse ultraviolettravi korral võivad psoriaatilised nahakahjustused süveneda, kiiritusdermatiit ja päikesepõletus võivad taastekkida	Teleangiiektaasia Furunkuloos Ekhümoos Hidradeniit	Eksanteem, herpetiformne nahakahjustus Küünte hüperpigmentatsioon Äge paronühhia Suurenenud pigmentatsioon, Petehhiad, Allergiline vaskuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Osteoporoos Artralgia Müalgia Reumaatiliste sõlmede suurenemine		Väsimusmurrud Lõualuu osteonekroos (lümfoproliferatiivsete häiretega kaasnev)
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus Nefropaatia		Düsuuria Asoteemia Tsüstiit Hematuuria	Kusepõie haavandid, Urineerimishäired, Proteiinuuria, Oliguuria,

					Anuuria, Elektrolüütide tasakaalu häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tupehaavandid	Libiido langus Impotentsus Menstruaaltsükli häired	Defektsete munarakkude või spermarakkude moodustumine Mööduv oligospermia Viljatus Tupeverejooks Günekomastia	Tupepõletik, Tupeeritis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)					Lümfoomid, mis enamjaolt olid mööduvad. Metotreksaat võib vallandada kiiresti kasvava tuumoriga patsientidel tuumorilahustus-sündroomi
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					Palavik, Halvenenud haavade paranemine, asteenia

<sup>1</sup> võib olla taastuv (vt lõik 4.4).

<sup>2</sup> vt lõik 4.4.

<sup>3</sup> tõsiste seedetrakti vastureaktsioonide puhul on sageli vaja annust vähendada. Haavandilise stomatiidi ja kõhulahtisuse tekkimisel peab ravi metotreksaadiga lõpetama haavandilise enteriidi ja eluohtliku sooleperforatsiooni ohu tõttu.

<sup>4</sup> (on teatatud metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sarnastel näidustustel)

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud, ent nende esinemise sagedust ei teata: pantsütopeenia, surmaga lõppev sepsis, raseduse katkemine, lootekahjustused, toksiliste reaktsioonide suurem oht (pehmete kudede kärbumine, osteonekroos) kiiritusravi ajal, eosinofiilia, alveoliit.

Psoriaatilised haiguskolded võivad samaaegse metotreksaadi ja ultraviolettkiirte mõju tõttu halveneda.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

On teatatud üleannustamise juhtudest, sealhulgas surmajuhtudest, kui metotreksaati on eksikombel suukaudselt võetud iga päev ühe korra asemel nädalas. Sel juhul on sageli teatatud hematoloogilistest (leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, luudi pärssumine) ja seedetraktiga seotud sümptomitest (mukosiit, stomatiit, suuhaavandid, iiveldus, oksendamine, seedetrakti haavandid ja seedetrakti verejooks).

Mõnedel patsientidel ei avaldu üleannustamise sümptomid.

### Ravi

Kaltsiumfolinaat on spetsiifiline antidoot, mis neutraliseerib metotreksaadi toksilised kõrvaltoimed. Kaltsiumfolinaat neutraliseerib efektiivselt vahetut metotreksaadi hematopoeetilist toksilisust. Parenteraalse kaltsiumfolinaadi raviga peab alustama ühe tunni jooksul pärast metotreksaadi manustamist. Kaltsiumfolinaadi annus peaks olema vähemalt sama suur kui patsiendi poolt manustatud metotreksaadi annus.

Massiivse üleannustamise korral on vajalik hüdratatsioon ja uriini alkalisatsioon, millega välditakse metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerujuhadesse. Metotreksaat ei ole eemaldatav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi teel. Selle asemel on saavutatud organismi efektiivne puhastumine metotreksaadist vahelduva hemodialüüsi abil, mille puhul kasutatakse niinimetatud "kõrgvoo" dialüsaatorit. Metotreksaadi kontsentratsiooni jälgimine seerumis on oluline, selleks et määrata õige kaltsiumfolinaadi annus ning ravi kestus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunosupressandid, ATC kood: L04AX03.

Metotreksaat (4-amino-10-metüülfoolhape) on foolhappe antagonist, mis takistab foolhappe redutseerimist ja koerakkude paljunemist. Metotreksaat siseneb rakku redutseerunud folaatide aktiivse transportmehhanismi abil. Ensüümi folüülpolüglutamaatsüntetaasi põhjustatud metotreksaadi polüglutamaadi tõttu ravimi tsütotoksiline toimeaeg rakus pikeneb. Metotreksaat on faasispetsiifiline aine, mille põhitoe avaldub mitoosi (raku poolestumise) S-faasis. See toimib üldiselt efektiivsemalt aktiivselt paljunevates kudedes, näiteks pahaloomulistes rakkudes, luuüdis, sugurakkudes, naha epiteelis, suu ja soole limaskestades ning kusepõie rakkudes. Kuna pahaloomuliste rakkude proliferatsioon on suurem kui enamuse normaalsete rakkude oma, siis võib metotreksaat aeglustada pahaloomuliste rakkude paljunemist, põhjustamata pöördumatuid kahjustusi normaalsetes kudedes.

Kaltsiumfolinaat on foliinhape, mida kasutatakse selleks, et kaitsta normaalseid rakke metotreksaadi toksiliste toimete eest. Kaltsiumfolinaat siseneb rakku spetsiifilise transportmehhanismi abil, muutub rakus aktiivseteks folaatideks ja takistab metotreksaadi poolt põhjustatud DNA ja RNA prekursorite sünteesi kahjustust.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Suu kaudu manustatud metotreksaadi toime sõltub annusest. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Üldiselt imenduvad 30 mg/m<sup>2</sup> või väiksemad metotreksaadi annused kiiresti ja täielikult. Suukaudselt manustatuna on metotreksaadi biosaadavus kõrge (80...100%) 30 mg/m<sup>2</sup> suuruste või väiksemate annuste puhul. Küllastus imendumisel algab annuste puhul, mis on suuremad kui 30 mg/m<sup>2</sup> ning annuste puhul, mis on suuremad kui 80 mg/m<sup>2</sup> ei ole imendumine täiuslik.

#### Jaotumine

Ligikaudu pool imendunud metotreksaadist seotakse tagasipöörduvalt seerumi proteiiniga, kuid on kudedes vabalt jaotunud. Pärast jaotumist kogu organismis on polüglutamaadi vormis leitud kõige kõrgemaid kontsentratsioone eriti maksas, neerudes ja põrnas, kus seda leidub veel mitmete nädalate või kuude pärast. Manustatuna väikestes annustes imendub metotreksaati minimaalsetes kogustes seljaaju vedelikku.

#### Biotransformatsioon

Ligikaudu 10% manustatud metotreksaadi annusest metaboliseerub maksas. Peamine metaboliit on 7-hüdroksümetotreksaat.

### Eritumine

Ekskretsioon toimub peamiselt neerude kaudu.. Ligikaudu 41 % annusest eritatakse järgneva 6 tunni jooksul muutumatult uriiniga, 24 tunni jooksul 90 %. Väike hulk annusest eritub sapiga, mis tõestab enterohepaatilise tsirkulatsiooni olemasolu.

Poolestusaeg on ligikaudu 3...10 tundi väikeste annustega ravi korral ning 8...15 tundi suurte annustega ravi korral.

Kui neerufunktsioon on kahjustunud, siis võib metotreksaadi kontsentratsioon seerumis ja kudedes kiiresti kasvada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsed hiirtel, rottidel ja koertel näitasid toksilisi toimeid, mis avaldusid gastrointestinaalsete haiguskolletena, müelosupressioonina ja hepatotoksilisusena. Uuringud loomadel tõestasid, et metotreksaat kahjustab fertiilsust, on toksiline embrüole ja lootele. Teratogeenseid toimeid on leitud 4 liigil (rotid, hiired, küülikud, kassid). Reesusahvidel ei ilmnenud malformatsioone. Metotreksaat on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. On tõestatud, et metotreksaat põhjustab kromosomaalseid aberratsioone loomarakkudes ja inimese luüdirakkudes, kuid nende leidude kliiniline tähendus ei ole veel teada. Närilistega tehtud kantserogeensuse uuringud ei viita kasvajate suuremale esinemissagedusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatiniseeritud kartulitärklis

Polüsorbaat 80

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida tabletipurk välispakendis valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE (suure tihedusega polüetüleen) sulguriga HDPE purk.

Pakendi suurus: 100 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete suhtes kehtivatele kohalikele nõuetele.



Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi metotreksaati käsitseda.  
Lapsevanematele, hooldajatele ning patsientidele tuleb öelda, et nad hoiaksid metotreksaati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis.  
Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.  
Kõik, kes käsitsevad metotreksaati, peavad pesema käsi enne ja pärast annuse manustamist.  
Lapsevanemad ja hooldajad, kes käsitsevad metotreksaati, peavad kokkupuuteriski vähendamiseks kasutama ühekordseid kaitsekindaid.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

201498

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.08.2009  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2019