

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trexan, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiained: 39,9 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt.lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Kollane, kumer, küljele graveeritud 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 kasvajaad.

Raskekujuline psoriaas.

Raskekujuline aktiivne reumatoidartriit, mis ei allu teistele ravimitele.

*Märkus:* Aktiivse reumatoidartriidi korral võib metotreksaati kasutada ainult siis, kui sisehaiguste või reumatoloogia eriarst alustab ravi ja kontrollib järelravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Suukaudne manustamine.

##### Tsütostaatikumina

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

Seejärel soovitatakse luuüdi taastumiseks katkestada ravi vähemalt kaheks nädalaks.

##### Reumatoidartriit

Seda ravimit võetakse üks kord nädalas.

Ravimi väljakirjutaja täpsustab ravimi võtmise päeva retseptil.

Tavaline annus on 7,5 - 15 mg kord nädalas. Ette nähtud nädalase annuse võib manustada kolme eraldi annusena 36 tunni jooksul. Annuste manustamise graafikut võib optimaalsete tulemuste saavutamiseks järk-järgult kohandada, kuid kogu annus ei tohiks ületada 20 mg nädalas. Seetõttu 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 manustada patsiendile prooviannus 2,5-5,0 mg. Kui nädala aja pärast on vastavate laboratoorsete uuringute tulemused normaalsed, siis võib alustada ravi. Tavaline annus on 7,5–15 mg üks kord nädalas. Ette nähtud nädalane annus manustatakse kolme eraldi annusena 24 tunni jooksul. Vajadusel võib nädalast koguanust tõsta koguseni 25 mg. Seetõttu peaks annust vähendama madalaima võimaliku efektiivse annuseni vastavalt ravimi terapeutilisele toimele, mis enamasti saavutatakse 4 kuni 8 nädala jooksul.

Patsienti peaks täielikult teavitama ravimiga seotud riskidest ning arst peab pöörama erilist tähelepanu maksatoksilisuse nähtudele määrates maksafunktsiooninäitajad verest enne kui alustatakse ravi metotreksaadiga. Ravi ajal peaks 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 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.

#### Maksapuudulikkusega patsiendid.

Metotreksaati peaks manustama väga ettevaatlikult, kui üldse manustada, patsientidele, kellel on või on olnud anamneesis märkimisväärne maksahaigus, eriti just alkohoolse põhjusega. Kui bilirubiin on >5 mg/dl (85.5 µmol/l), on metotreksaat vastunäidustatud (vt. 4.3).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Tõsiselt halvenenud maksatalitus
  - Tõsiselt halvenenud neerutalitus
  - Eelnevad vere düskraasiad, nagu näiteks luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia, või tõsine aneemia
  - alkoholism
  - raske akuutne või krooniline nakkus või immuunsüsteemi puudulikkuse sündroom.
  - rasedus ja rinnaga toitmine (vt ka osa 4.6).
  - ülitundlikus metotreksaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
  - samaaegselt metotreksaadi raviga ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega
- Samaaegne ravi etretinaadiga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hoiatused

Ravimi väljakirjutaja täpsustab ravimi võtmise päeva retseptil.

Patsiente tuleb teavitada selle ravimi üks kord nädalas võtmise olulisusest.

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

Samaaegne hepatotoksilisi või hemototoksilisi DMARD-e manustamine (haigust modifitseeriv reumavastane toimeaine, nt. leflunomiid) ei ole soovitatav.

Enne ravi alustamist metotreksaadiga tuleb raviarstil informeerida patsienti metotreksaadiga teostatava raviga kaasnevate raskete, isegi eluohtlike toksiliste reaktsioonide ohust. Metotreksaadiga teostatavat ravi saavate patsientide tervislikku seisundit tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Võib esineda äge või krooniline interstitsiaalne pneumoniit, mis on sageli seotud vere eosinofiiliaga ning see on põhjustanud surma. Tavalisteks sümptomiteks on düspnoe, köha (eriti kuiv ebaproduktiivne köha) ning palavik, mistõttu peaks patsiendi põhjalikult läbi vaatama iga korralise visiidi ajal. Patsienti peab pneumoniidi ohust teavitama ning neil peaks soovutama arstiga viivitamatult ühendust võtma juhul, kui neil peaks tekkima püsiv köha või düspnoe. Ravi metotreksaadiga peaks katkestama patsientidel, kellel esineb kopsuhaigus ning ka uuringute ajaks nakkuse välistamiseks. Kui kahtlustatakse metotreksaadist tingitud kopsuhaigust, tuleb alustada ravi kortikosteroididega ning metotreksaadiravi ei peaks uuesti alustama.

Teadad on juhtumeid, mil metotreksaadi kasutamine psoriaasi raviks on põhjustanud surma.

Psoriaasi korral peaks metotreksaadiga ravima vaid rasket muule ravile allumatut psoriaasi, sandistavat haiguse vormi, mille puhul teistsugune ravi ei anna rahuldavaid tulemusi ning ainult juhul kui diagnoosi on kinnitatud biopsiaga ja/või pärast dermatoloogi konsultatsiooni.

Patsienti peaks selgelt teavitama sellest, et psoriaasi ja reumatoidartriidi raviks kasutatav annus manustatakse enamasti kord nädalas ning et väärade igapäevase annustamise tagajärjeks võivad olla tõsised toksilised reaktsioonid.

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

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

Maksafunktsiooni analüüsid: erilist tähelepanu tuleb pöörata maksatoksilisuse esinemisele. Ravi ei tohi alustada ega ka jätkata kui maksafunktsiooni analüüsides või maksabiopsia vastustes esinevad või tekivad ravi ajal mingisugusedki kõrvalekalded. Need muutused peaks normaliseeruma kahe nädalaga, mille järel võib arst vajadusel ravi soovitada.

Samaaegselt metotreksaadiga ei tohi võtta teisi maksatoksilisi ravimeid kui need pole hädavajalikud ning alkoholi manustamist peaks vältima või kogust oluliselt vähendama (vt. 4.5). Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt metotreksaadiga ka teisi maksatoksilisi ravimeid (näiteks leflunomiid) või hematotoksilisi ravimeid (näiteks leflunomiid), tuleb teostada täiendavaid maksaensüümide uuringuid.

Maksabiopsiate tegemist potentsiaalse maksatoksilisuse uurimiseks soovitatakse raskete psoriaasi vormide pikaajalise ravi korral.

Puuduvad tõendid maksabiopsia kasutamise tõhususest maksa toksilise jälgimiseks reumatoloogiliste näidustuste puhul.

Patsientidele, kellel puuduvad riskifaktorid hepatotoksilise tekkeks, ei ole maksabiopsia vajalik enne kumulatiivse annuse 1.0-1.5 g saavutamist

Patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid hepatotoksilise tekkeks (sh anamneesis alkoholi tarvitamine, maksaensüümide püsiv tõus, anamneesis hepatopaatia, k.a. krooniline hepatiit B või C, perekondlikus anamneesis pärilik hepatopaatia, diabetes mellitus, adipoosus, anamneesis ekspositsioon hepatotoksilistele ravimitele või kemikaalidele), on soovitatav teostada maksabiopsia kohe metotreksaadiravi alustamise järgselt või selle ajal. Kuna väike protsent patsientidest lõpetab ravi erinevatel põhjustel 2-4 kuu pärast, võib esimese biopsia teostamisega venitada kuni see periood on läbi. Seda peaks teostama juhul kui ennustatakse pikaajalist ravi.

Korduvad maksabiopsiad on soovitatavad peale kumulatiivse annuse 1.0-1.5 g saavutamist.

Maksabiopsia ei ole vajalik eakatel patsientidel, patsientidel, kellel on äge haigus, maksabiopsia võtmisele vastunäidustusi omavatel patsientidel (näiteks kardiaalne ebastabiilsus, muutused vere hüübimisnäitajates), halbade vitaalsete näitudega patsientidel.

Sagedasemad kontrollid võivad osutada vajalikuks ravi algaasis, annuse suurendamisel, kõrgenenud metotreksaadi veresisalduse tõusu riskiga juhtudel (näiteks dehüdratatsioon, neerufunktsiooni alanemine, samaaegselt võetavad või suures annuses ravimid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ained).

Metotreksaadi teratogeensus on tõestatud, see on põhjustanud loote surma ja/või kaasasündinud anomaaliaid. Seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada fertiilses eas naised, kes ei kasuta samaaegselt efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedatele psoriaasi all kannatavad patsientidele ei tohi määrata ravi metotreksaadiga (vt. lõik 4.6).

Neerude talitlust peaks põhjalikult uurima enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi. Juhul kui avastatakse tõsine neerupuudulikkus, siis tuleks olla eriti ettevaatlik. Neerupuudulikkusega patsientide annused peaksid olema väiksemad. Suur annus võib põhjustada metotreksaadi või ainevahetuse käigus tekkinud metotreksaadi jääkproduktide ladestumist neerutuubulites. Ennetusliku abinõuna soovitatakse kiiret vedeliku ainevahetust ja uriini alkaliniseerimist 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). Metotreksaadi eritus toimub peamiselt neerude kaudu. Selle kasutamine neerude talitlushäirete olemasolul võib põhjustada mürgiste annuste kuhjumist organismis või neerude veelgi suuremat kahjustust.

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.

Metotreksaat mõjutab gametogeneesi ravimi kasutamise ajal ning võib põhjustada viljakuse langust, mis siiski taastub ravi lõpetamise järel.

Metotreksaadil on mõningane immunosuppressiivne mõju ning immuunsüsteemi vastus samaaegselt teostatavale vaktsineerimisele võib nõrgeneda. Ravi ajal peaks vältima vaktsineerimist elus vaktsiinidega.

Metotreksaadi immunosuppressiivset 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.

Enne metotreksaatravi algust soovitatakse teha rindkere röntgenuuring.

Pleuraalse efusiooni ja astsiidi peaks enne metotreksaadiga ravi alustamist kõrvaldama.

Metotreksaadi (enamasti suurtes annustes) manustamisel koos mõnede mittesteroidse põletikuvastase toimeainega (NSAID'ga) on ette tulnud surmajuhtumeid.

Reumatoidartriidi ravil võib jätkata ravi atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidse põletikuvastase toimeainega ning väikestes annustes manustatavate steroididega. Peab siiski arvestama, et samaaegne ravi metotreksaadi ja mittesteroidse põletikuvastase toimeainega 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, hüdrotsükloklorokiin, sulfasalasiin või teised tsütotoksilised toimeained, vastastikust toimet ei ole veel põhjalikult uuritud ning nende manustamine koos metotreksaadiga võib põhjustada kõrvalmõjude

sageduse kasvu.

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

Juhul kui ilmneb äge metotreksaadimürgitus, võib patsient vajada foliinhapet.

### Ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist metotreksaadiga või ravi jätkamist metotreksaadiga pärast vahepealset taastumisaega, peaks patsiendi haigusloo, füüsilise läbivaatuse ja laboratoorsete testide abil hindama neerude talitlust, maksa talitlust ja luuüdi talitlust..

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

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

Metotreksaat on inimestel põhjustanud viljakuse vähenemist, oligospermiat, menstruaaltsükli häireid ja amenorröat ravi jooksul ja lühikest aega pärast ravi lõppemist. Lisaks põhjustab metotreksaat inimestel embrüotoksilisust, aborti ja lootekahjustusi. Seetõttu peaks reproduktiooniga seotud ohte arutama patsientidega, kes võivad potentsiaalselt lapsi saada (vt. osa 4.6).

Metotreksaatravi saavad patsiendid peaksid olema järelvalve all, et võimaliku mürgituse või kõrvaltoimete sümptomeid saaks minimaalse viivitusega avastada ja hinnata. Ravieelsed ning perioodilised hematoloogilise uuringud on vajalikud selleks, et kasutada metotreksaati kemoterapias ohutult, sest metotreksaat põhjustab tavaliselt hematopoeesi supressiooni. See võib juhtuda ootamatult ka siis kui patsiendile tundub olevat määratud turvaline annus ning igasuguse suure vererakkude hulga vähenemise korral tuleb ravimi võtmine viivitamatult lõpetada ning alustada sobiva raviga.

Üldiselt soovitatakse patsiendile, kes saavad metotreksaati, 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 talitlushäire või süsteemipuudulikkus. Uuringud peaks teostama enne ravi algust, ravi ajal sobivate vaheaegade järel ning pärast ravi lõppemist.

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

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

Metotreksaati peaks kasutama äärmise ettevaatlikkusega juhul kui patsiendil on nakkus, peptiline haavand, haavandiline koliit, debiilsus või kui patsient on väga noor või väga vana. 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. Tõsise luuüdi depressiooni puhul võib vajalikuks osutada vere või trombotsüütide ülekanne.

Tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoosi talumatust,

laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi alaimendumist ei tohi seda ravimit võtta.

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

Pärast imendumist seotakse metotreksaat osaliselt seerumi albumiiniga. Teatud ravimi preparaadid (nt. salitsülaadid, sulfoonamiidid ja fenütoiin) vähendavad antud sidumist. Sel juhul võib metotreksaadi toksilisus samaaegsel tarvitamisel suurened. 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 spektri antibiootikumid, võivad vähendada metotreksaadi imendumist soolest või takistada enterohepaatilist tsirkulatsiooni, inhibeerides soole mikrofloorat ja surudes alla bakterite abil toimuvat metotreksaadi metabolismi.

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

Metotreksaadi kombineerimisel leflunomiidiga võib suurendada pantsütopeenia tekke riski.

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

Mittesteroidseid põletikuvastaseid toimeaineid ei tohi manustada enne ega ka samaaegselt kõrges annuses metotreksaadiga. Mõnede mittesteroidsete põletikuvastaste ja kõrges doosid metotreksaadi samaaegne tarbimine on põhjustanud metotreksaadi seerumisisalduse tõusu 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 NSAID'ga. 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 vitamiinipreparaadid võivad muuta organismi reaktsiooni metotreksaadile.

Harvadel juhtudel on täheldatud, et trimetoprim/sulfametoksasool suurendab luuüdi supressiooni patsientidel, keda ravitakse metotreksaadiga, oletatavalt antifolaatide mõju suurenemise tõttu.

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

Tõendatud on, et metotreksaadi ja omeprasooli samaaegne kasutamine pikendab metotreksaadi eliminatsiooni neerude kaudu. Samaaegne prootonpumbainhibiitorite, nagu näiteks omeprasool ja pantoprasool, kasutamine võib põhjustada interaktsioone.

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit. Kui teofüllüüni kasutatakse koos metotreksaadiga, siis peaks teofüllüüni taset jälgima

Metotreksaat tõstab merkaptopuriini plasmataset. Metotreksaadi ja merkaptopuriini kombineerimisel

võib olla vajalik annuste kohaldamine.

Kemoterapeutilisi toimeaineid kasutava patsiendi vaktsineerimine elusvaktsiiniga võib põhjustada tõsist või surmavat nakkushaigust. Samaaegne metotreksaadi ja elusvaktsiinide kasutamist ei soovitata

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.

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

##### Rasedus

Metotreksaadi kasutamine on raseduse ajal vastunäidustatud (vt. osa 4.3), sest on tõendeid teratogeensete ohtude kohta inimestel (kraniofatsioaalsed, kardiovaskulaarsed ja jäsemete väärarengud) ja mitmel loomaliigil (vt. lõik 5.3).

Fertiilses naised ei tohi olla ravi alustamise ajal olla rasedad. Rasedus tuleb vastavaid abinõusid kasutades kindlalt välistada, näiteks tehes rasedustesti enne ravi algust.

Naised ei tohi metotreksaadi abil läbi viidava ravi ajal ega vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu rasedaks jääda ning peavad seetõttu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Juhul kui sellele vaatamata ilmneb ravi ajal rasedus, on vajalik arstlik nõu, mis puudutaks metotreksaatravi võimalikku last kahjustavat toimet.

Kuna metotreksaat võib olla genotoksiline, soovitatakse rasestuda soovivatel naistel juba enne ravi konsulteerida geneetilise nõustamiskeskusega.

##### Imetamine

Kuna metotreksaat eraldub rinnapiima ning võib imetatavale lapsele mürgitust põhjustada, on ravi metotreksaadiga imetamise ajal vastunäidustatud (vt. lõik 4.3). Seetõttu tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada

##### Meeste viljakus

Metotreksaat võib olla genotoksiline. Meestel, keda ravitakse metotreksaadiga soovitatakse seetõttu ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu mitte last sigitada. Kuna ravi metotreksaadiga võib põhjustada tõsiseid ja tõenäoliselt pöördumatuid spermatogeneesi häireid, peaksid mehed enne ravi alustamist küsima nõu sperma säilitamise võimaluste kohta.

Nii mehi kui ka naisi, kellele määratakse ravi metotreksaadiga, peaks teavitama potentsiaalsetest kõrvaltoimetest reproduksioonile. Fertiilses eas naisi peaks põhjalikult teavitama ohtudest lootele juhul, kui nad jäävad metotreksaadiga abil teostatava ravi ajal rasedaks.

Patsientidel, keda on ravitud metotreksaadiga on täheldatud defektset ovogeneesi, mööduvat oligospermia, menstruaaltsükli häireid ja viljatust

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal võivad ilmneda kesknärvisüsteemi haiguslikud sümptomid, nagu näiteks väsimus ja

pearinglus, mis võib kas vähe või mõõdukalt mõjutada võimet autot juhtida ja masinaid käsitseda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Üldiselt sõltub kõrvaltoimete sagedus ja tõsidus annuse suuruselt, annustamise sagedusest, annustamise viisist ning toime kestvusest..

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).

Kõige tavalisemad metotreksaadi kõrvaltoimed on luuüdi supressioon ja limaskesta kahjustused, mis ilmnevad järgneval kujul: haavandiline stomatiit, leukopeenia, iiveldus ja teised gastrointestinaalsed häired. Need kõrvaltoimed on tavaliselt pöörduvad ja korrigeeritavad umbes kahe nädala jooksul pärast seda, kui metotreksaadi annuseid on vähendatud või annustamise sagedus harvendatud ja/või on kasutatud kaltsiumfolinaati.. Teiste sageli esinevate kõrvaltoimete hulka kuuluvad näiteks: haiglane ensetunne, ebanormaalne väsimus, külmavärinad ja palavik, pearinglus ja väiksem immuunsus nakkuste suhtes.

Metotreksaat põhjustab kõige sagemini kõrvaltoimeid suurte ja sageli manustavate annuste puhul, nt. vähktõve ravil. 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 ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa teadaolevate andmete põhjal hinnata).

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid	Oportunistlikud infektsioonid	Herpes zoster Sepsis	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Lümfoom <sup>3</sup>		
Vere- ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia	Luuüdi depressioon Trombotsütopeenia Aneemia		Hüpopogammaglobulineemia
Immuunsüsteemi häired		Anafülaktilist tüüpi reaktsioonid		
Endokriinsüsteemi häired			Diabetes mellitus	
Psühhiaatrilised häired			Depressioon Segavusseisud	
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus Väsimus		Hemiparees	Ärritus Düsartria Afaasia Letargia
Silma kahjustused				Konjunktiviit Nägemise hägustumine
Südame häired				Perikardi efusioon Perikardiit
Vaskulaarsed häired		Ninaverejooks	Hüpotensioon Tromboembolism	Vaskuliit



Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Pneumoniit Interstitsiaalne kopsupõletik (võib olla letaalne) Interstitsiaalne fibroos	Düspnoe Farüngiit <sup>1</sup>	Pneumocystis carinii – kopsupõletik Krooniline interstitsiaalne obstruktiivne kopsuhaigus Pleuriit Kuiv köha
Seedetrakti häired <sup>3</sup>	Stomatiit Anoreksia Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus		Gingiviit Gastrointestinaalsed haavandid ja hemorraagia Enteriit	Veriokse
Maksa ja sapiteede häired	Suurenenud transaminaasi kontsentratsioon		Hepatotoksilisus Periportaalne fibroos Maksatsirroos Äge hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erütematoosne lööve Alopeetsia	Pruriit Stevens Johnsoni sündroom Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Hüperfotosensitiivsus Akne Pigmendilaigud Urtikaaria Erythema multiforme Psoriaatilise haiguskolde valulik kahjustus Nahahaavandid	Telangiiektaasa Furunkuloos Ekhümoos
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Osteoporoos Artralgia Müalgia Reumaatiliste sõlmede suurenemine	
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus Nefropaatia		Düsuuria Asoteemia Tsüstiit Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tupehaavandid	Libiido langus Impotentsus Menstruaaltsükli häired	Defektsete munarakkude või spermarakkude moodustumine Mööduv oligospermia Viljatus Tupeverejooks Günekomastia

<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 ultraraiivse enteriidi ja eluohtliku sooleperforatsiooni ohu tõttu.

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 ultravioletkiirte mõju tõttu halveneda.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Suukaudse metotreksaadi korral on teatatud üleannustamise juhtudest, mis mõnikord lõppesid fataalselt, kui ravimit võeti ekslikult üks kord päevas, kui oleks pidanud võtma üks kord nädalas. Sellistel juhtudel teatati hematoloogilistest ja gastrointestinaalsetest sümptomitest. Metotreksaadi toksiline toime mõjutab peamiselt vereloomeelundeid. Kaltsiumfolinaat neutraliseerib efektiivselt vahetat metotreksaadi hematopoeetilist toksilisust. Parenteraalse kaltsiumfolinaadi raviga abil peaks 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 hüdratasioon ja uriini alkalisatsioon, millega välditakse metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerujuhadesse, Metotreksaat ei ole eemaldatav ei 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**

Farmakoterapiline rühm: teised immunosuppressiivsed toimeained, 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. Foliüülpolüglutamüülaamensüümi põhjustatud metotreksaadi polüglutamaadi tõttu ravimi tsütotoksiline toimeaaeg 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**

Suu kaudu manustatud tundub metotreksaadi toime sõltuvat annuse suuruselt. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse 1-2 tunni jooksul. Üldiselt imenduvad 30 mg/m<sup>2</sup> või väiksemad metotreksaadi annused kiiresti ja täielikult. Suuliselt manustatud on metotreksaadi iosaadavus 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.

Umbes pool imendunud metotreksaadist seotakse tagasipöörduvalt seerumi proteiiniga, kuid on kudedes vabalt jaotunud. Kõrvaldamine toimub kolmes järgus. Ekskretsioon toimub peamiselt neerude kaudu. Ligikaudu 41 % annusest eritatakse järgneva 6 tunni jooksul muutumatult uriiniga, 24 tunni jooksul 90 %. Väike hulk annusest eritub sapiiga, mis tõestab enterohepaatilise tsirkulatsiooni olemasolu,

Poolestusaeg on ligikaudu 3–10 tundi väikeste annustega ravi korral ning 8–15 tundi suurte annustega ravi korral. Kui neerude talitlust on nõrgenenud, 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 viljakust, on toksiline embrüole ja lootele. Teratogeenseid toimeid on leitud 4 liigil (rotid, hiired, küülikud, kassid). Reesusahvidel ei ilmenenud malformatsioone. Metotreksaat on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. On tõestatud, et metotreksaat põhjustab kromosomaalseid aberratsioone loomarakkudes ja inimese luuüdirakkudes, 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**

laktoos-monohüdraat  
maisitärklis  
modifitseeritud kartulitärklis  
polüsorbaat 80  
tselluloos, mikrokristalliin  
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.  
Paki suurus: 100 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**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**

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014.