

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trexan 2,5 mg tabletid

Trexan 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab metotreksaatdinaatriumi koguses, mis vastab 2,5 mg metotreksaadile (veevaba).

Üks tablett sisaldab metotreksaatdinaatriumi koguses, mis vastab 10 mg metotreksaadile (veevaba).

INN. *Methotrexatum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

2,5 mg: 77,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

10 mg: 311,2 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

2,5 mg tablett

Kollane, ümmargune, katmata, lame, poolitusjoonega tablett, graveeringuga 'ORN 57' ühel küljel, tableti diameeter 6 mm.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

10 mg tablett

Kollane, kapslikujuline, kumer, katmata tablett, graveeringuga 'ORN 59' ühel küljel ja poolitusjoonega teisel küljel, tableti pikkus 14 mm ja laius 6 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- *Antireumaatiline toime:* Aktiivne reumatoidartriit täiskasvanutel.
- *Antipsoriaatiline toime:* Ravile allumatu raske kujuline invaliidistav psoriaas, mis ei allu piisavalt teistele raviviisidele (nt fototeraapia, PUVA-ravi ja retinoidid) ning raske psoriaatiline artriit täiskasvanutel.
- *Tsütostaatiline toime:* Ägeda lümfoblastleukeemia säilitusravi täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 3-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metotreksaati tohivad välja kirjutada ainult arstid, kellel on kogemusi metotreksaadi kasutamisel ja kes on täielikult teadlikud metotreksaadi ravi riskidest.

Tähtis hoiatus Trexan'i (metotreksaat) annustamise kohta:

Reumaatiliste haiguste, psoriaasi või raske psoriaatilise artriidi raviks tohib Trexan'i (metotreksaat) **manustada ainult üks kord nädalas**. Trexan'i (metotreksaat) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Ravimi väljakirjutaja peab tagama, et patsiendid või nende hooldajad suudavad järgida üks kord nädalas ettenähtud annustamisskeemi.

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et reumaatiliste haiguste, psoriaasi või raske psoriaatilise artriidi raviks manustatakse metotreksaati **ainult üks kord nädalas**.

Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

Metotreksaadi eliminatsioon väheneb kolmanda jaotusruumiga patsientidel (astsiid, pleuraefusioonid). Neid patsiente tuleb erilise hoolega jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel vähendada annust või mõnedel juhtudel katkestada metotreksaadi manustamine (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

Reumatoidartriit

Tavaline annus on 7,5...15 mg üks kord nädalas. Annuste manustamise graafikut võib optimaalsete tulemuste saavutamiseks järk-järgult kohandada, kuid koguanus ei tohi ületada 25 mg nädalas. Annused, mis on suuremad kui 20 mg nädalas, võivad oluliselt suurendada toksilisust, eelkõige luuüdi pärssimist. Seetõttu peab annust vähendama madalaima võimaliku efektiivse annuseni, mis saavutatakse enamasti 6 nädala jooksul.

Psoriaas

Võimalike toksiliste toimete vältimiseks on soovitatav enne ravi alustamist manustada patsiendile prooviannus 2,5...5,0 mg. Kui ühe nädala pärast on vastavate laboratoorsete uuringute tulemused normatiivsed, võib alustada ravi. Tavaline annus on 7,5...15 mg üks kord nädalas. Vajadusel võib nädalast koguanust suurendada 25 mg-ni. Annused, mis on suuremad kui 20 mg nädalas, võivad oluliselt suurendada toksilisust, eelkõige luuüdi pärssimist. Seejärel tuleb annust vähendada väikseima 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 maksafunktsiooni näitajad verest enne, kui alustatakse ravi metotreksaadiga. Ravi ajal peab vastavaid uuringuid kordama, nagu on kirjeldatud lõigus 4.4 „Soovitatavad uuringud ja ohutusmeetmed“. Ravi eesmärgiks on ravimi annuse vähendamine väikseimale võimalikule tasemele ja selle manustamise vahelisi perioode venitada nii pikaks kui võimalik. Metotreksaadi kasutamine võib võimaldada tagasipöördumist tavalise paikse ravi juurde ning seda peaks soosima.

Tsütostaatiline ravi

Annustamine ägeda lümfoblastse leukeemia korral

Metotreksaadi väikeseid annuseid kasutatakse ägeda lümfoblastse leukeemia säilitusravis 3-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel kompleksetes raviskeemides kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ravimitega. Ravi peab järgima kehtivaid ravijuhendeid.

Tavaline heakskiidetud ühekordne annus jääb vahemikku 20...40 mg/m² kehapindala kohta ja manustatakse tavaliselt üks kord nädalas.

Kui metotreksaati manustatakse kombinatsioonis keemiaravi skeemidega, tuleb annustamisel võtta arvesse kattuvat toksilisust teiste raviskeemi kuuluvate ravimpreparaatidega.

Suuremad annused tuleb manustada parenteraalselt.

Lapsed

Lastel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega. Ravis tuleb järgida praegu kehtivaid laste

raviskeeme. Annused põhinevad tavaliselt patsiendi kehapindalal ja säilitusravi on tavaliselt pikaajaline ravi.

Lastel vanuses alla 3 aasta ei soovitata kasutada ebapiisavate andmete tõttu ohutuse ja efektiivsuse kohta selles populatsioonis (vt lõik 4.4).

Patsientide erigrupid

Kasutamine eakatel

Metotreksaati tuleb kasutada eakatel patsientidel äärmise ettevaatusega, peab kaaluma annuse vähendamist seoses maksa- ja neerufunktsiooni aga ka folaadivarude ealise langusega.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Annust peab kohandama alljärgnevalt:

Annustamissoovitused

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus
≥ 60	100 %
30...59	50 %
< 30	Metotreksaati ei tohi kasutada

Maksakahjustusega patsiendid

Metotreksaadi kasutamisel olulise olemasoleva või varem põetud, eriti alkoholist põhjustatud, maksahaigusega patsientidel tuleb olla väga ettevaatlik või selle kasutamisest loobuda. Metotreksaat on vastunäidustatud oluliselt halvenenud maksafunktsiooniga patsientidele, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Kasutamine kolmanda jaotusruumiga (pleuraefusioonid, astsiit) patsientidel

Kuna patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum, võib metotreksaadi poolväärtusaeg olla normaalsest 4 korda pikem, võib osutada vajalikuks nende annust vähendada või mõnel juhul katkestada metotreksaadi manustamine (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

Märkus

Üleminekul suukaudselt metotreksaadi manustamiselt parenteraalsele manustamisele võib osutada vajalikuks annuse vähendamine, kuna pärast suukaudset manustamist võib metotreksaadi biosaadavus varieeruda.

Kehtivate ravijuhendite kohaselt võib kaaluda täiendavalt foolhappe või foliinhappe kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus metotreksaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Oluliselt halvenenud maksafunktsioon.
- Alkoholism.
- Oluliselt halvenenud neerufunktsioon.
- Eelnevad vere düskraasiad, näiteks lüüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või tõsine aneemia.
- Raske äge või krooniline nakkus või immuunpuudulikkuse sündroom.
- Stomatiit, suuõõne haavandid ja teadaolev aktiivne seedetrakti haavand.
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega.

Mitteonkoloogiliste näidustuste korral ka

- Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Annustamine reumatoidartriidi, psoriaasi ja raske psoriaatilise artriidi raviks

Patsientidele tuleb selgelt öelda, et reumatoidartriidi, psoriaasi või raske psoriaatilise artriidi raviks võetakse metotreksaati üks kord nädalas.

Arst peab märkima ravimi võtmise päeva retseptile.

Arst peab veenduma, et patsient sai aru, et metotreksaadi tablette tohib võtta ainult üks kord nädalas.

Patsiente tuleb teavitada sellest, kui tähtis on järgida annustamiskeemi üks kord nädalas.

Hoiatused

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

Hepatotoksiliste või hematotoksiliste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimite (nt leflunomiid) samaaegne manustamine ei ole soovitatav.

Enne ravi alustamist metotreksaadiga tuleb raviarstil informeerida patsienti metotreksaadiga teostatava raviga kaasnevate surmaga lõppeda võivate või raskete toksiliste reaktsioonide ohust ja vajadusest olla pideval jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal kohaselt jälgima, et võimalikke toksilisi toimeid või kõrvaltoimeid saaks võimalikult kiiresti avastada ja hinnata.

Eriti hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kes on saanud varem kiiritusravi (eelkõige vaagnapiirkonna kiiritusravi), kellel on vereloomesüsteemi funktsiooni kahjustus (nt 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 (sh toksilisuse varastest nähtudest ja sümptomitest) ning soovitatavatest ohutusmeetmetest. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti otsekohe, kui neil ilmnevad üleannustamise mis tahes sümptomid ja et üleannustamise sümptomeid tuleb jälgida (sh regulaarsete laboratoorsete analüüsidega).

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

Metotreksaadi aeglustunud eritumise tõttu neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, tuleb selliste patsientide ravimisel olla eriti ettevaatlik ja kasutada tohib üksnes metotreksaadi väikeseid annuseid (vt lõik 4.2).

Metotreksaadi kasutamisel tuleb olla äärmiselt ettevaatlik või loobuda metotreksaadi kasutamisest üldse olulise maksahaigusega patsientidel, eeskätt juhul, kui haigus on/oli alkoholitarbimisega seotud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Fertiilsus ja reproduktiivsus

Fertiilsus

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist viljakuse vähenemist, oligospermiat, menstruaaltsüklihäireid 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). Mittoonkoloogiliste näidustuste korral tuleb enne ravi alustamist

metotreksaadiga kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Nõuanded meeste raseduse vältimiseks on lõigus 4.6.

Soovitavad uuringud ja ohutusmeetmed

Enne ravi alustamist või ravi taasalustamisel pärast taastumisperioodi

Täisvereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga, maksaensüümid, bilirubiin, seerumi albumiin, rindkere röntgenuurin ja neerufunktsiooni testid. Kliinilise näidustuse korral tuleb välistada tuberkuloosi ning B- ja C-hepatiidi olemasolu.

Ravi ajal

Allpool nimetatud analüüsid tuleb esimesel kahel ravinädalal teha üks kord nädalas, edasi iga kahe nädala järel ühe kuu vältel ning seejärel, sõltuvalt leukotsüütide arvust ja patsientide seisundi stabiilsusest, vähemalt üks kord kuus järgmise 6 kuu vältel ning edasi vähemalt iga 3 kuu järel.

Metotreksaadi annuse suurendamisel tuleb kaaluda sagedasemat jälgimist. Eelkõige tuleb toksilisuse varaste nähtude suhtes lühikeste intervallidega jälgida eakaid patsiente (vt lõik 4.2).

- Suuõõne ja kurgu läbivaatus limaskestade muutuste suhtes.
- Täisvereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga. Metotreksaadi poolt põhjustatud vereloomesüsteemi pärssimine võib tekkida järsku ja ka ohutuks peetavate annuste kasutamisel. Leukotsüütide või trombotsüütide arvu olulise vähenemise korral tuleb ravi kohe katkestada ja alustada sobiva toetava raviga. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid oma arsti kõigist nähtudest ja sümptomitest, mis võivad viidata infektsioonile. Patsientidel, kes kasutavad samal ajal hematotoksilisi ravimpreparaate (nt leflunomiid), tuleb sageli kontrollida vererakkude ja trombotsüütide arvu.
- Maksafunktsiooni testid: maksatoksilisuse ilmnemise suhtes tuleb olla väga tähelepanelik. Ravi ei tohi alustada või peab lõpetama, kui maksafunktsiooni analüüsides, teistes mitteinvasiivsetes maksafibroosi uuringutes või maksabiopsias esineb püsivaid või olulisi kõrvalekaldeid.

Transaminaaside aktiivsuse ajutisest suurenemisest kaks kuni kolm korda üle normi ülempiiri on patsientidel teatatud esinemissagedusega 13...20%. Püsiv maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või seerumi albumiinisalduse vähenemine võib viidata raskele maksatoksilisusele. Maksaensüümide aktiivsuse püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Histoloogilistele muutustele, fibroosile ja harvem maksatsirroosile ei pruugi eelneka kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides. On esinenud maksatsirroosi juhtusid, mille korral transaminaasid olid normi piires. Seetõttu tuleb lisaks maksafunktsiooni analüüsides kaaluda mitteinvasiivseid diagnostilisi uuringuid maksa seisundi jälgimiseks. Maksabiopsia tegemist tuleb kaaluda individuaalsel alusel, võttes arvesse patsiendi kaasuvaid haigusi, meditsiinilist anamneesi ja biopsiaga seotud riske. Hepatotoksilisuse riskitegurid on varasem liigne alkoholitarbimine, maksaensüümide aktiivsuse püsiv suurenemine, maksahaigus anamneesis, pärilike maksahäirete esinemine perekondlikus anamneesis, suhkurtõbi, rasvumus ja varasem kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või kemikaalidega ning pikaajaline ravi metotreksaadiga.

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid, välja arvatud juhul kui see on selgelt vajalik. Alkoholitarbimist tuleb vältida (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Patsientidel, kes samaaegselt saavad ravi teiste hepatotoksiliste ravimitega, tuleb hoolikamalt jälgida maksaensüümide aktiivsust.

Insuliinsõltuva suhkurtõvega patsientidel tuleb rakendada suuremat ettevaatust, sest üksikjuhtudel on metotreksaadi kasutamise ajal kujunenud maksatsirroos ilma transaminaaside aktiivsuse suurenemiseta.

- Neerufunktsiooni tuleb jälgida neerufunktsiooni testide ja uriinianalüüside abil. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise korral tuleb metotreksaadi annust vähendada. Kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei tohi metotreksaadi ravi kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Ravi metotreksaadi keskmiste ja suurte annustega ei tohi alustada juhul, kui uriini pH väärtused on alla 7,0. Uriini reaktsiooni aluselisust tuleb kontrollida korduva pH seirega (pH väärtus peab olema $\geq 6,8$) vähemalt esimese 24 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamise alustamist.

- Hingamisteede uurimine: patsiente tuleb jälgida kopsufunktsiooni häirete sümptomite suhtes ja vajaduse korral teha kopsufunktsiooni testid. Kopsudega seotud sümptomid (eelkõige kuiv rögaerituseta köha) või mittespetsiifiline pneumoniit, mis tekivad ravi ajal metotreksaadiga, võivad olla potentsiaalselt ohtliku kopsukahjustuse nähtudeks ning nõuda ravi katkestamist ja hoolikat jälgimist. Kuigi kliiniline pilt võib varieeruda, esinevad metotreksaadist tingitud kopsuhaigustega patsientidel tavaliselt palavik, köha, hingeldus või hüpokseemia. Infektsiooni välistamiseks peab tegema rindkere röntgenuuringu. Võib tekkida äge või krooniline interstitsiaalne pneumoonia, tihti koos eosinofiiliaga veres, teatatud on ka surmajuhetest. Patsiente tuleb teavitada pneumoonia riskidest ja soovitada võtta otsekohe ühendust arstiga, kui neil tekib püsiv köha või püsiv hingeldus.

Lisaks sellele on teatatud kopsu alveolaarsest hemorraagiast patsientidel, kes kasutasid metotreksaati reumatoloogilistel ja sarnastel näidustustel. See kõrvaltoime võib olla seotud ka vaskuliidiga ja teiste kaasnevate haigustega. Kopsu alveolaarse hemorraagia kahtluse korral tuleb kaaluda koheseid uuringuid diagnoosi kinnitamiseks.

Kopsusümptomitega patsientidel tuleb ravi metotreksaadiga katkestada ning teha kohesed uuringud (sh rindkere röntgenuuring), et välistada infektsioon ja kasvaja. Kui kahtlustatakse metotreksaadi poolt põhjustatud kopsuhaigust, tuleb alustada ravi kortikosteroididega ja ravi metotreksaadiga ei tohi taas alustada.

Kopsusümptomite korral on vajalik kiire diagnoosimine ja metotreksaadiga ravi katkestamine. Metotreksaadi poolt põhjustatud kopsuhaigused, nagu pneumoniit, võivad tekkida ägedalt ja ükskõik millal ravi ajal, ei möödu alati täielikult ning on esinenud mis tahes annuste kasutamisel (sealhulgas väikeste annustega - 7,5 mg nädalas).

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid, sealhulgas *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia, mis võib samuti lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekivad kopsusümptomid, siis tuleb arvestada *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia võimalusega.

Kopsufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul on vajalik eriline ettevaatus.

Eriline ettevaatus on vajalik ka inaktiivsete krooniliste infektsioonide esinemisel (nagu võõtohatis, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), sest võimalik on nende infektsioonide aktiveerumine.

Neerukahjustus ja neerukahjustuse riskiga patsiendid

Kuna metotreksaat eritatakse peamiselt neerude kaudu, siis põhjustab neerufunktsiooni kahjustus eeldatavasti ravimi kontsentratsiooni suurenemist organismis, mis võib viia raskete kõrvaltoimete tekkeni.

Neerufunktsiooni kahjustuse võimaluse korral (näiteks eakatel) tuleb patsiente jälgida lühemate intervallide järel. See kehtib eriti juhul, kui samal ajal kasutatakse ravimeid, mis mõjutavad metotreksaadi eritumist või võivad kahjustada neerusid (näiteks MSPVA-d) või mis võivad potentsiaalselt viia vereloomehäireteni (vt lõik 4.5).

Kui esinevad riskitegurid, näiteks neerufunktsiooni häired, sealhulgas kerge neerukahjustus, ei ole metotreksaadi samaaegne manustamine koos MSPVA-dega soovitatav. Dehüdratsioon võib samuti võimendada metotreksaadi toksilisust (vt neerufunktsiooni jälgimine).

Immuunsüsteemi häired

Immuunsüsteemile avalduva toime tõttu võib metotreksaat halvendada immuunvastust vaktsineerimisele ja mõjutada immunoloogiliste testide tulemusi. Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega.

Pahaloomulised lümfoomid

Patsientidel, keda ravitakse metotreksaadi väikeste annustega, võivad tekkida pahaloomulised lümfoomid; sellisel juhul tuleb ravi lõpetada. Kui lümfoom iseenesest ei taandarene, tuleb alustada tsütotoksilist ravi.

Pleuraefusioonid või astsiit

Pleuraefusioonid ja astsiit tuleb drenida enne ravi alustamist metotreksaadiga (vt lõik 4.2).

Seisundid, mis põhjustavad dehüdratsiooni, näiteks oksendamise, kõhulahtisus või stomatiit

Seisundid, mis põhjustavad dehüdratsiooni, nagu oksendamine, kõhulahtisus või stomatiit, suurendavad metotreksaadi toksilisust toimeaine sisalduse suurenemise tõttu. Sellisel juhul tuleb ravi metotreksaadiga katkestada dehüdratsiooni sümptomite möödumiseni.

Oluline on avastada metotreksaadi sisalduse suurenemine ravi esimese 48 tunni vältel, sest vastasel juhul võib tekkida pöördumatu metotreksaadi toksilisus.

Kõhulahtisus ja haavandiline stomatiit võivad olla toksilisuse ilmingud ja nõuavad ravi katkestamist, sest vastasel juhul võib tekkida hemorraagiline enteriit ja surm sooleperforatsiooni tõttu. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib veriokse, tumeda värvusega roe või veriroe.

Foolhappe täiendav manustamine

Metotreksaadi ägeda toksilisuse korral võivad patsiendid vajada ravi foliinhappega. Reumatoidartriidi või psoriaasiga patsientidel võib foolhappe või foliinhappe täiendav manustamine vähendada metotreksaadi toksilisust, nagu seedetrakti sümptomid, stomatiit, alopeetsia ja maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Enne foolhappe täiendavat manustamist on soovitatav kontrollida B₁₂-vitamiini sisaldust, eelkõige üle 50-aastastel täiskasvanutel, sest foolhappe võtmine võib varjata B₁₂-vitamiini puudust.

Vitamiinipreparaadid

Vitamiinipreparaadid või muud tooted, mis sisaldavad foolhapet, foliinhapet või nende derivaate, võivad vähendada metotreksaadi efektiivsust (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Dermatiit ja päikesepõletus

Ravi ajal metotreksaadiga võivad taastekkida kiiritusravist tingitud dermatiit ja päikesepõletus (nn tagasilöögireaktsioonid). Psoriaatilised haiguskolded võivad halveneda ultraviolettkiirituse toimel metotreksaadi samaaegsel manustamisel.

Nahatoksilisus

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

Entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia

Et metotreksaadiga ravitud vähipatsientidel on teatatud entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia juhtudest, ei saa seda välistada ka patsientidel, keda ravitakse metotreksaadiga näidustustel, mis ei ole seotud vähiga.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Metotreksaadiga (enamasti kombinatsioonis teiste immunosupressantidega) ravitavatel patsientidel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML võib lõppeda surmaga ja seda tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid taastekivad või süvenevad.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Hepatotoksilised ained

Potentsiaalselt maksatoksilise toime tõttu ei tohi ravi ajal metotreksaadiga teisi hepatotoksilisi ravimeid lisaks võtta. Kui samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente hoolikalt jälgida maksatoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes, sh maksaensüümide aktiivsuse hoolikam jälgimine. Alkoholitarbimist tuleb vältida või piirata miinimumini (vt lõik 4.4).

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ainete hulka kuuluvad nt retinoidid (nt atsitreiin, etrenitaat), asatiopriin ja leflunomiid.

Hematotoksilised ained

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi hematotoksilisi ravimeid võtta. Kui samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente hoolikalt jälgida hematotoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes, sh vererakkude arvude ja trombotsüütide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Teiste hematotoksiliste ravimpreparaatide (nt metamisool) samaaegne manustamine suurendab metotreksaadi raskete hematotoksiliste toimete tõenäosust. Leflunomiidi samaaegne manustamine suurendab pantsütoopenia riski.

(Eel)ravimisel potentsiaalselt luuüdile kõrvaltoimeid tekitavate ravimitega (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin) tuleb tähelepanu pöörata vereloome tugeva kahjustamise ohule. Harvadel juhtudel on teatatud ägeda megaloblastilise pantsütoopenia tekkest folaatantagonistide, nt trimetoprim/sulfametoksasooli samaaegse manustamise tagajärjel.

Ravimid, mis mõjutavad folaatide taset ja foolhapet sisaldavad vitamiinipreparaadid

Folaadivaegust põhjustavate ravimite (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool) samaaegne manustamine võib viia metotreksaadi toksilisuse suurenemiseni. Seetõttu on soovitatav eriline ettevaatus, kui foolhappevaegus juba esineb.

Dilämmastikoksiidi kasutamine tugevdab metotreksaadi toimet folaadi metabolismile, suurendades omakorda toksilisuse, näiteks raske prognoosimatu müelosupressiooni ja stomatiidi ning intratekaalse manustamise korral raske prognoosimatu neurotoksilisuse riski. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist vältida.

Ehkki metotreksaadi ja sulfasalasiini kombinatsioon võib seoses foolhappe sünteesi pärssimisega sulfasalasiini poolt põhjustada metotreksaadi toime tugevnemist ning selle tulemusena rohkem kõrvaltoimeid, on selliseid kõrvaltoimeid mitmete uuringute käigus täheldatud vaid harvadel üksikjuhtudel.

Vitamiinipreparaadid või teised tooted, mis sisaldavad fool- või foliinhapet või nende derivaate, võivad metotreksaadi efektiivsust vähendada (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Tsüklosporiin võib võimendada metotreksaadi toimet ja toksilisust. Selle kombinatsiooni kasutamisel esineb liigse immunosupressiooni risk koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

Farmakokineetilised koostoimed

Koostoimed, mis võivad metotreksaadi sisaldust suurendada

Patsientide sagedasem jälgimine on vajalik eriti metotreksaadi suurte annuste manustamisel koos ravimitega, mis vähendavad metotreksaadi valkudega seondumist, metotreksaadi eritumist või põhjustavad neerukahjustust. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda metotreksaadi annuse korrigeerimist. Kasuks võib olla ka metotreksaadi sisalduse jälgimine vereseerumis.

Probenetsiidid, nõrgad orgaanilised happed (nt lingudiureetikumid) ja pürasoolid (fenüülbutasoon) võivad vähendada metotreksaadi eritumist ning võib eeldada suuremaid seerumikontsentratsioone, mis kutsuvad esile suurema hematotoksilisuse.

Metotreksaat on seonduv plasmavalkudega ning teatud ravimid (nt suukaudsed hüpoglükeemikumid, tiasiididureetikumid, sulfoonamiidid, fenütoiin, barbituraadid, trankvillisaatorid, suukaudsed kontratseptiivid, amidopüriini derivaadid, doksorubitsiin, p-aminobensoehape, mõned antibiootikumid, nagu penitsilliin, tetratsükliinid, klooramfenikool) vähendavad seda seondumist, mis võib viia samaaegsel kasutamisel toksilisuse suurenemiseni.

Metotreksaadi väikeste annuste kombineerimisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või salitsülaatidega on samuti võimalik suurenenud toksilisuse teke. MSPVA-d võivad põhjustada neerukahjustust.

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi vähenemisest, mille tagajärjel tekib metotreksaadi kõrge/pikaajaline kuni potentsiaalselt toksiline kontsentratsioon veres. Metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad neid kahte ravimit samaaegselt.

Samaaegne kasutamine prootonpumba inhibiitorite, näiteks omeprasooli või pantoprasooliga, võib põhjustada koostoimeid. Metotreksaadi ja omeprasooli samaaegne manustamine on viinud metotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumiseni. Manustamisel koos pantoprasooliga on ühel juhul teatatud metaboliit 7-hüdroksümetotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumisest koos müalgia ja värinatega.

Penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid, tsiprofloksatsiin ja tsefalotiin võivad üksikjuhtudel vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, seega võib suurened metotreksaadi sisaldus seerumis koos samaaegse hematoloogilise ja seedetrakti toksilisusega.

Prokarbasiini manustamine suureannuselise metotreksaadi ravi ajal suurendab neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriski. Metotreksaadi kombineerimisel teiste tsütostaatiliste ravimitega tuleb samuti arvestada metotreksaadi kliirensi aeglustumise võimalusega.

Koostoimed, mis võivad metotreksaadi sisaldust vähendada

Samaaegne ravi ensüüme indutseerivate krumbivastaste ravimitega (karbamasepiin, fenütoin, fenobarbitaal, primidoon) võib vähendada metotreksaadi ekspositsiooni ja kahjustada selle ravitoimet. Samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda metotreksaadi annuse korrigeerimist. Kasuks tuleb ka metotreksaadi sisalduse jälgimine vereseerumis.

Kolestüramiin võib enterohepaatilise ringluse takistamise teel suurendada metotreksaadi mitterenaalset eritumist. Kui kolestüramiini manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kolestüramiini ja metotreksaadi annused manustada võimalikult suure ajavahega.

Suukaudsed antibiootikumid, nagu tetratsükliinid, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia

toimespektriga antibiootikumid, võivad soole mikrofloora või bakteriaalse ainevahetuse pärssimise tõttu häirida enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Metotreksaadi toime teistele ravimitele

Metotreksaat suurendab merkaptopuriini taset vereplasmas. Seega võib metotreksaadi kasutamisel koos merkaptopuriiniga osutada vajalikuks annuse kohandamine.

Arvestada tuleb farmakokineetiliste koostoimetega metotreksaadi ja 5-fluoruratsiili vahel (5-fluoruratsiili poolväärtusaja pikenemine). Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb patsienti jälgida 5-fluoruratsiili toksilisuse suhtes ja vajadusel kaaluda annuse kohandamist.

Teofülliin ja kofeiin

Ravi ajal metotreksaadiga tuleb vältida ülemäära kofeiini või teofüllüüni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad karastusjookid, must tee) tarbimist, sest see võib nõrgendada metotreksaadi toimet tulenevalt metotreksaadi ja metüülksantiinide võimalikust koostoimest adenosüüli retseptoritele.

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit, seetõttu tuleb jälgida teofüllüüni seerumikontsentratsioone samaaegsel kasutamisel metotreksaadiga.

Infektsiooni risk ja vaksineerimine

Kemoterapiat saavatel patsientidel võib vaksineerimine elusvaktsiinidega põhjustada raskeid ja surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.3). Immuunsüsteemile avalduva võimaliku toime tõttu võib metotreksaat mõjutada vaksineerimise edukust ja analüüsides tulemusi (immunoloogilised analüüsid immuunreaktsiooni hindamiseks). Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi patsienti elusvaktsiinidega vaksineerida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eelkõige just ortopeediliste operatsioonide korral, millega kaasneb suur infektsioonirisk, tuleb metotreksaadi ja immunomodulaatorite kombineeritud kasutamisel olla ettevaatlik.

Kiiritusravi

Kiiritusravi metotreksaadi kasutamise ajal võib suurendada pehmete kudede või luu nekroosi riski (vt lõik 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad metotreksaadi ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärengute 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. Loomkatsetes on tõendatud metotreksaadi genotoksiline toime 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 ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi ravi ajal metotreksaadiga ega 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist patsient rasestub, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut.

Loomkatsetes on tõendatud metotreksaadi reproduktiivtoksilisus, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärarenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südameveresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärarengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasise kasvupeetuse ja kaasasündinud väärarengute 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, võrreldes 22,5%-ga naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6%-l elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes ligikaudu 4%-ga elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärarengute 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 ravi ajal metotreksaadiga rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele.

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.

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 konsulteeriksid 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 mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kasvajavastases ravis on metotreksaadi peamised annust piiravad toksilised toimed müelosupressioon

ja mukosiit. Nende kõrvaltoimete raskusaste sõltub metotreksaadi annusest, manustamisviisist ja metotreksaadi kasutamise kestusest. Mukosiit tekib tavaliselt 3...7 päeva pärast ravi alustamist metotreksadiga, leukopeenia ja trombotsütopeenia tekivad mõni päev hiljem. Patsientidel, kelle metotreksaadi eritumise mehhanismid ei ole häiritud, mööduvad müelosupressioon ja mukosiit tavaliselt 14...28 päevaga.

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

Kõige sagedamini (väga sage) täheldatud metotreksaadi kõrvaltoimed on seedetrakti häired (nt stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, söögiisu kaotus) ja maksafunktsiooni testide kõrvalekaldeid (nt alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotrasferaasi (ASAT), bilirubiini, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine). Muud sagedamini (sage) esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, peavalu, väsimus, uimasus, pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega tihti kaasnevad eosinofiilia, suulimaskesta haavandid, kõhulahtisus, eksanteem, erüteem ja kihelus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sõltuvad metotreksaadi annusest ja manustamise sagedusest. Et aga rasked kõrvaltoimed võivad tekkida ka metotreksaadi väikeste annuste kasutamisel, on oluline, et raviarst jälgiks patsiente hoolikalt (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgnevalt: 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 hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Infektsioonid	Oportunistlikud infektsioonid	<i>Herpes zoster</i> Sepsis Inaktiivse kroonilise infektsiooni re-aktivatsioon	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoonia	Surmaga lõppev sepsis
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)			Lümfoom ¹			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia Trombotsütopeenia Aneemia	Luuüdi depressioon Pantsütopeenia Agranulotsütoos Vereloome häired	Megaloblastiline aneemia	Hüpogammaglobulineemia Aplastiline aneemia Lümfoproliferatiivsed häired Neutropeenia Lümfadenopaatia	Eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktilist tüüpi reaktsioon Allergilised reaktsioonid Anafülaktiline šokk		Immuunsupressioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Suhkurtõbi			

Psühhiaatrilised häired			Depressioon Segasus	Meeleolu kõikumised	Unetus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus Väsimus Uimasus	Krambid Vertiigo	Hemiparees Parees	Ajuturse Äge aseptiline meningiit koos meningismiga (paralüüs, oksendamine) Ärrituvus Düsartria Afaasia Letargia Mööduv kerge kognitiivne düsfunktsioon Düsartria Ebatavalised kraniaal- närvide aistingud Valu, lihasnõrkus Paresteesia/ hüpesteesia Maitse- tundlikkuse muutused (metalli maitse suus)	Entsefalo- paatia/ leuko- entsefalopaatia
Silma kahjustused				Tugevad nägemis- häired	Konjunktiviit Nägemis- kahjustus Retinopaatia	
Südame häired				Perikardi efusioon Perikardiit Perikardi tamponaad		
Vaskulaarsed häired			Ninaverejooks	Hüpo- tensioon Tromb- emboolia	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Interstitsiaalne alveoliit/ pneumoniit (võib lõppeda surmaga)	Interstitsiaalne fibroos	Respiratoor- ne paralüüs Düspnoe Farüngiit ² Bronhiaal- astma	Krooniline interstitsiaalne obstruktiivne kopsuhaigus Pleuriit Kuiv köha Pleuraefusioon	Alveoliit Kopsu alveolaarne hemorraagia ³
Seedetrakti häired ⁴	Stomatiit Isutus Iiveldus Oksendamine Düspepsia Kõhuvalu	Suuhaavandid Kõhulahtisus	Seedetrakti haavandid ja veritsus	Pankreatiit Gingiviit Enteriit Veriroe	Toksiline megakoolon Veriokse	
Maksa ja sapiteede häired	Alkaalse fosfataasi ja bilirubiini sisalduse suurenemine Trans- aminaaside		Maksa tsirroos, fibroos ja rasvdüstroofia Seerumi albumiinide vähenemine	Hepato- toksilisus Äge hepatiit	Kroonilise hepatiidi reakti- veerumine	

	(ALAT, ASAT) aktiivsuse tõus					
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erütematoosne lööve Eksanteem Kihelus Alopeetsia	Allergiline vaskuliit Naha herpetiformsed kahjustused Stevensi-Johnsoni sündroom Toksiiline epidermaalne nekrolüüs Reumatoidsete sõlmekeste suurenemine Naha pigmentatsiooni tugevnemine Haavade paranemise aeglustumine	Küünte värvuse muutuste tugevnemine Valgus-ülitundlikkus Akne Petehhiad Depigmentatsioon Urtikaaria Multiformne erüteem Psoriaatilise haiguskolde valulik kahjustus Naha-haavandid Onühhholüüs	Äge paronühhia Teleangi-ektaasia Furunkuloos Ekhümoos Hidradeniit	Naha eksfoliatsioon/ eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Osteoporoos Artralgia Müalgia	Stress-luumurd		Lõualuu osteonekroos (lümfoproliferatiivsete häiretega kaasnev)
Neerude ja kuseteede häired			Urineerimis-häired, kusepõie põletik ja haavandid (võimalik hematuuria) Neerupuudulikkus Nefropaatia	Oliguuria Anuuria Elektrolüütide tasakaalu häired	Düsuuria Asoteemia Tsüstiit Hematuuria Proteinuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupepõletik ja tupehaavandid	Impotentsus Menstruaaltsükli häired	Libiido kaotus Defektsete munarakkude või spermatoosoidide moodustumine Mööduv oligospermia, viljatus Tupevoolus Tupeverejooks Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Külmavärinad		Palavik	Asteenia Turse
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused						Suurenenud risk toksiliste reaktsioonide tekkeks (pehmete kudede nekroos, osteonekroos) kiiritusravi

						ajal Psoriaasi kollete võimalik ägenemine metotreksaadi ja ultraviolet- kiirguse samaaegsel kasutamisel
--	--	--	--	--	--	--

- 1 Võib olla pöörduv (vt lõik 4.4).
- 2 Vt lõik 4.4.
- 3 On teatatud metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sarnastel näidustustel.
- 4 Seedetrakti raskete kõrvaltoimete puhul on sageli vaja annust vähendada. Haavandilise stomatiidi ja kõhulahtisuse tekkimisel peab ravi metotreksaadiga lõpetama haavandilise enteriidi ja eluohtliku sooleperforatsiooni ohu tõttu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Metotreksaadi toksiline toime mõjutab peamiselt vereloomeelundeid ja seedetrakti. Sümptomid on leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, luudi pärssumine, mukosiit, stomatiit, suuhaavandid, iiveldus, oksendamine, seedetrakti haavandid ja seedetrakti verejooks.

Mõnedel patsientidel ei avaldu üleannustamise sümptomid.

Surmadest on teatatud seoses sepsise, septilise šoki, neerupuudulikkuse ja aplastilise aneemiaga.

On teatatud üleannustamise juhtudest, sealhulgas surmajuhtudest, kui metotreksaati on eksikombel suukaudselt võetud iga päev ühe korra asemel nädalas. Sel juhul on sageli teatatud hematoloogilistest ja seedetraktiga seotud sümptomitest

Ravi

Kaltsiumfolinaat on spetsiifiline antidoot, mis neutraliseerib metotreksaadi toksilised kõrvaltoimed.

Juhusliku üleannustamise korral peaks ühe tunni jooksul intravenoosselt või intramuskulaarselt manustatava kaltsiumfolinaadi annus olema vähemalt sama suur või suurem kui patsiendi poolt manustatud metotreksaadi annus.

Metotreksaadi kontsentratsiooni jälgimine seerumis on oluline selleks, et määrata õige kaltsiumfolinaadi annus ning ravi kestus.

Suure üleannustamise korral on vajalik hüdratatsioon ja uriini alkalisatsioon, millega välditakse metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse. Metotreksaat ei ole eemaldatav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi teel. Selle asemel on saavutatud organismi efektiivne puhastumine metotreksaadist vahelduva hemodialüüsi abil, mille puhul kasutatakse niinimetatud „kõrgvoo“ (*high-flux*) dialüsaatorit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapiline 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 põhitoime avaldub mitoosi (raku poolestumise) S-faasis. See toimib üldiselt efektiivsemalt aktiivselt paljunevates kudedes, näiteks pahaloomulistes rakkudes, luuüdis, looterakkudes, naha epiteelis, suu ja soole limaskestades ning kusepõie rakkudes. Kuna pahaloomuliste rakkude proliferatsioon on kiirem kui enamuse normaalsete rakkude oma, siis võib metotreksaat aeglustada pahaloomuliste rakkude paljunemist, põhjustamata pöördumatuid kahjustusi normaalsetes kudedes.

Kaltsiumfolinaat on foliinhape, mida kasutatakse normaalsete rakkude kaitseks metotreksaadi toksiliste toimete eest. Kaltsiumfolinaat siseneb rakku spetsiifilise transportmehhanismi abil, muutub rakus aktiivseteks folaatideks ning takistab metotreksaadi poolt põhjustatud DNA ja RNA prekursorite sünteesi kahjustust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatud metotreksaadi toime sõltub annuse suuruselt. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse 1...2 tunni jooksul. Üldiselt imenduvad 30 mg/m² või väiksemad metotreksaadi annused kiiresti ja täielikult. Suu kaudu manustatud metotreksaadi biosaadavus on kõrge (80...100%) 30 mg/m² suuruste või väiksemate annuste puhul. Annuste puhul, mis on suuremad kui 30 mg/m² ei ole imendumine enam lineaarne ning annuste puhul, mis on suuremad kui 80 mg/m² ei ole imendumine täiuslik.

Jaotumine

Ligikaudu 50% metotreksaadist seondub seerumi valkudega. Pärast jaotumist kogu organismis on polüglutamaadi vormis leitud 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

Metotreksaat eritub peamiselt muutumatul kujul, eeskätt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse eritumise teel proksimaalsetes tuubulites.

Ligikaudu 5...20 % metotreksaadist ja 1...5 % 7-hüdroksümetotreksaadist eritub sapiga, mis väljendab enterohepaatilise tsirkulatsiooni olemasolu.

Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 6...7 tundi ja see varieerub oluliselt (3..17 tundi). Kolmanda jaotusruumiga patsientidel (astsiid, pleuraefusioon) võib poolväärtusaeg pikeneda kuni 4 korda võrreldes normaalsega.

Patsientide erigrupid

Neerupuudulikkuse korral on eritumine oluliselt aeglustunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringud hiirtel rottidel ja koertel näitasid toksilisi toimeid, mis avaldusid gastrointestinaalsete haiguskolletena, müelosupressioonina ja hepatotoksilisusena. Uuringud loomadel tõestasid, et metotreksaat kahjustab fertiilsust, on embrüo- ja lootetoksiline. Teratogeenseid toimeid on leitud 4 liigil (rotid, hiired, küülikud, kassid). Reesusahvidel ei ilmnenud väärenguid. 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

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida tabletipurk/blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE tabletipurk, suletud polüpropüleenist (PP) korgiga, koos lastekindla mehhanismiga või ilma.

Pakendi suurused:

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 või 100 tabletti.

10 mg: 10, 15, 25, 50 või 100 tabletti.

PVC/Al blisterpakend.

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 ja 120 tabletti.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 ja 120 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tsütotoksiliste ainete ohutuks käsitlemiseks tuleb kasutada sobivaid protseduure. Kõik, kes käsitsevad metotreksaati, peavad pesema käsi enne ja pärast annuse manustamist. Metotreksaadi tablettide käsitlemisel tuleb kasutada ühekordseid kindaid. Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised peavad võimalusel hoiduma metotreksaadi tablettidega kokkupuutumisest.

Vältida tuleb metotreksaadi kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui metotreksaat satub nahale või limaskestale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta.

Lapsevanematele, hooldajatele ning patsientidele tuleb öelda, et nad hoiaksid metotreksaati laste eest kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis.

Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

2,5 mg: 917016
10 mg: 917116

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.05.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022