
RISKINHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

METHOTREXATE ORION 2,5 MG & 10 MG TABLETIT

(METOTREKSAATTIDINATRIUM)

PÄIVÄMÄÄRÄ: 23.6.2016, VERSIO 1.2

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

Metotreksaatin käyttöaiheita ovat:

- aktiivinen nivelreuma aikuisilla potilailla
- vaikea itsepintainen ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, psoraleeni-ultraviolettia A (PUVA) -hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla potilailla
- ylläpitohoito akuutissa lymfoblastileukemiassa (ALL).

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Nivelreuma

Nivelreuma on yleinen krooninen tulehduksellinen autoimmuunisairaus, jolle on tyypillistä nivelten tulehdus, joka johtaa nivelen ja sitä ympäröivän kudoksen tuhoutumiseen, sekä runsas määrä nivelten ulkopuolisia oireita. Nivelreumaan liittyy merkittävä sairastavuus, mukaan lukien kipu ja toiminnanvaja. Esiintyvyys vaihtelee välillä 0,5–1,5 % teollistuneiden maiden väestöstä. Sairauden ilmaantuvuus on pieni, nivelreuma kehittyy 1,5 miehelle ja 3,6 naiselle 10 000 henkilöä kohden vuodessa. Nivelreuman kokonaisesiintyvyys on 2–4 kertaa suurempi naisilla kuin miehillä. Ilmaantuvuuden huippu on molemmilla sukupuolilla noin 70 vuoden iässä, mutta sairaus voi kehittyä kaikenikäisille.

Psoriaasi

Psoriaasi on yleinen, krooninen, uusiutuva, tulehduksellinen ihosairaus, jolla on vahva perinnöllinen perusta. Psoriaasin esiintyvyyden arvioidaan olevan noin 1,3–2,2 % ja esiintyvyys on suurinta valkoihoisilla. Sairautta esiintyy yhtä paljon miehillä ja naisilla. Psoriaasi voi puhjeta missä iässä tahansa, mutta valtaosa tapauksista ilmaantuu ensi kerran ennen 35 vuoden ikää. Se on harvinainen lapsilla. Läiskäpsoriaasia on 90 %:lla psoriaasia sairastavista. Psoriaasiin liittyy nivelsairaus merkittäväällä osalla potilaista (yhdessä tutkimuksessa osuuden ilmoitettiin olevan 13,8 %). Psoriaasiin liittyy nivelpsoriaasi – seronegatiivinen tulehduksellinen nivelsairaus, joka kehittyy 7–40 %:lle psoriaasia sairastavista.

Akuutti lymfoblastileukemia

Akuutti lymfoblastileukemia on veren ja luuytimen syöpätyyppi, luuydin on luiden sisällä olevaa sienimäistä kudosta, jossa verisolut muodostuvat. Sairaus vaikuttaa lymfosyyteiksi kutsuttuihin valkosoluihin. Sairaus etenee nopeasti ja siinä muodostuu epäkypsiä verisoluja kypsien sijaan. Akuutti lymfoblastileukemia on lasten yleisin syöpätyyppi ja se muodostaa 26 % kaikista alle 14-vuotiaiden lasten syövistä ja 75 % lasten leukemiatapauksista. Oireisiin ja merkkeihin voi kuulua verenvuotoa ikenistä, luukipua, kuumetta, usein toistuvia infektioita, usein toistuvia tai vaikeita nenäverenvuotoja, turvonneiden imusolmukkeiden aiheuttamia patteja kaulalla ja sen ympäristössä, kainaloissa, vatsassa tai nivusissa, ihon kalpeutta, hengästyneisyyttä ja heikkoutta, väsymystä tai yleistä tarmokkuuden vähenemistä.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Nivelreuma

Nivelreuma on tavallinen krooninen tulehduksellinen autoimmuunisairaus. Tulehduksen hillitseminen sairauden varhaisvaiheissa voi parantaa huomattavasti pitkäaikaishoitotuloksia. Edistysaskelet olemassa olevien sairauden kulkua muuttavien lääkkeiden käytössä ovat tärkeitä nivelreumaan liittyvän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä.

Psoriaasi

Metotreksaattihoito on hyödyllistä vaikeassa itsepintaisessa ja vammauttavassa psoriaasissa, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä aikuispotilaiden vaikeassa nivelpsoriaasissa. Metotreksaatti hillitsee psoriaasissa ilmenevää prosessia, jossa ihon epiteelisolujen (päälyskerroksen solujen) tuotanto runsastuu.

Akuutti lymfoblastileukemia

Metotreksaatti on hyödyllistä akuutin lymfoblastileukemian ylläpito-hoidossa. Metotreksaatti estää dihydrofolaattireduktaasia, mistä seuraa deoksiribonukleinihapon (DNA) synteessin ja korjautumisen sekä solunjakautumisen estyminen.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille ei suositella, koska tehosta ja turvallisuudesta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Lääkitysvirhe/annokseen liittyvä toksisuus (myrkyllisyys)	Nivelreuman tai psoriaasin hoidossa metotreksaattia saa käyttää vain kerran viikossa . Väärä annostus voi johtaa vakaviin, myös kuolemaan johtaviin, haittavaikutuksiin. Yliannostuksen oireita voivat olla lisääntynyt taipumus verenvuotoihin tai mustelmiin, epätavallinen heikkouden tunne, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, mustat tai veriset ulosteet, verinen yskä tai kahvinporoa muistuttavat oksennukset tai virtsan väheneminen.	Potilaiden tulee aina ottaa metotreksaattia juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Potilaille on kerrottava selkeästi, että nivelreumassa tai psoriaasissa metotreksaattia on otettava kerran viikossa . On suositeltavaa nimetä reseptiin jokin viikonpäivä päiväksi, jona Methotrexate Orion otetaan. Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat metotreksaattiannoksen suuruudesta, antotiheydestä, antotavasta ja altistusajasta. Koska vaikeita haittavaikutuksia voi esiintyä myös pienillä annoksilla, on välttämätöntä, että lääkäri seuraa potilasta säännöllisesti lyhyin väliajoin.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>Useimmat haittavaikutukset ovat palautuvia, jos ne huomataan varhain. Jos haittavaikutuksia esiintyy, annosta täytyy pienentää tai hoito keskeyttää ja korjaavaan lääkehoitoon esimerkiksi kalsiumfolinaattia antamalla täytyy ryhtyä.</p> <p>Eri tablettivahvuudet ovat erimuotoisia ja niissä on eri merkinnät. Lisäksi eri vahvuudet on myös merkitty pakkauksiin eri väreillä.</p>
<p>Maksan toiminnan heikkeneminen/maksatoksisuus (hepatotoksisuus)</p>	<p>Metotreksaatilla voi olla toksisia vaikutuksia maksaan.</p> <p>Säännöllinen alkoholinkäyttö ja muiden maksatoksisien lääkkeiden käyttö suurentavat metotreksaatin aiheuttamien maksatoksisien vaikutusten todennäköisyyttä.</p>	<p>Metotreksaattia on annettava hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista.</p> <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.</p> <p>Maksaentsyymejä, bilirubiinia ja seerumin albumiinia on seurattava ennen hoidon aloittamista. Mikäli kliinisesti tarkoituksenmukaista, maksatulehdus on suljettava pois.</p> <p>Maksan toiminnan seuraaminen hoidon aikana.</p> <p>Jos maksaentsyymit ovat jatkuvasti koholla, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista täytyy harkita.</p> <p>Muita mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä (esim. leflunomidia ja retinoideja) metotreksaattihoidon aikana käyttäviä potilaita täytyy seurata tarkasti mahdollisesti</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>lisääntyneen maksatoksisuuden varalta.</p> <p>Alkoholin nauttimista täytyy välttää metotreksaattihoidon aikana.</p>
<p>Munuaisten toiminnan heikkeneminen (Munuais- ja virtsatietoksisuus)</p>	<p>Koska metotreksaatti poistuu pääasiassa munuaisten kautta, seerumin metotreksaattipitoisuuden voidaan odottaa suurenevan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mistä voi seurata vaikeita haittavaikutuksia.</p>	<p>Metotreksaattia on annettava varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja annosta täytyy säätää.</p> <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.</p> <p>Munuaisten toimintaa pitää seurata ennen hoitoa ja hoidon aikana.</p> <p>Jos munuaisten toiminta voi olla heikentynyt (esim. iäkkäillä), seurannan on oltava tiheämpää. Tämä pätee erityisesti, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa metotreksaatin poistumiseen, aiheuttavat munuaisvauriota (esim. tulehduskipuläkkeet) tai voivat mahdollisesti johtaa verenmuodostuksen heikkenemiseen.</p> <p>Kuivuminen voi myös lisätä metotreksaatin toksisuutta, joten on tärkeää juoda riittävästi nesteitä.</p>
<p>Immunosuppressio/immunotoksisuus</p>	<p>Immunosuppressio, sepsis (verenmyrkytys), opportunisti-infektiot (voivat joissain tapauksissa johtaa kuolemaan) ja vyöruusu (<i>herpes zoster</i>) on lueteltu mahdollisina metotreksaattihoidon haittavaikutuksina.</p> <p>Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä pieniannoksista metotreksaattia saavilla</p>	<p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vakavia akuutteja tai kroonisia infektiota, kuten tuberkuloosi ja HIV.</p> <p>Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa rokotuksia elävillä rokotteilla.</p> <p>Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	potilailla, jolloin hoito on keskeytettävä.	infektioihin viittaavista merkeistä ja oireista.
Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus	Ripuli ja haavainen stomatiitti (suun tulehdus, johon liittyy haavaumia) voivat olla toksisia reaktioita, ja niiden ilmetessä hoito on keskeytettävä hemorragisen (vertavuotavan) enteriitin (suolitulehduksen) ja kuolemaan johtavan suoliperforaation (suolen puhkeamisen) vaaran vuoksi.	Lääkariin täytyy ottaa yhteyttä mahdollisimman pian ja hoito keskeyttää, jos potilaalla on haavaumia suussa tai ripulia.
Keuhkotoksisuus	<p>Akuuttia tai kroonista interstitiaalipneumoniittia (keuhkotulehdusta), johon usein liittyy veren eosinofilia (suuri määrä erästä valkosolutyyppiä), saattaa esiintyä, ja kuolemantapauksia on raportoitu.</p> <p>Oireisiin kuuluvat tyypillisesti hengenahdistus, yskä (etenkin kuiva limaa irrottamaton yskä) ja kuume, joiden varalta potilaita tulee tarkkailla jokaisella seurantakäynnillä.</p> <p>Keuhko/hengitysoireet vaativat nopeaa diagnosointia ja metotreksaattihoidon lopettamista. Keuhkotulehdusta voi esiintyä kaikilla annoksilla.</p>	<p>Keuhkojen röntgenkuvausta suositellaan ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista tauon jälkeen.</p> <p>Potilaille on kerrottava pneumoniitin riskistä, ja heitä on ohjattava ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, mikäli heillä esiintyy jatkuvaa kuivaa ärsytysyskää, yleistä sairauden tuntua, hengenahdistusta, rintakipua, kuumetta.</p> <p>Metotreksaattihoidon keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy keuhko-oireita, ja perusteelliset tutkimukset infektion poissulkemiseksi on suoritettava. Jos epäillään metotreksaattista johtuvaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoidoa saa jatkaa.</p>
Veritoksisuus	<p>Verisolujen muodostukseen kohdistuva suppressiovaikutus saattaa esiintyä odottamatta potilaan annostuksen ollessa näennäisen turvallisella tasolla.</p> <p>Luuyttimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini)</p>	<p>Jos verisolujen määrä laskee jyrkästi, on metotreksaattilääkitys lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen tukihoido.</p> <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on aiemmin todettu verisairaus, kuten luuytimen vajaakehitys (luuytimen hypoplasia),</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	<p>käytettäessä on otettava huomioon korostunut verenmuodostuksen häiriöiden riski metotreksaattihoidon aikana.</p> <p>Pansytopenian (yleinen verisolujen puutos) riski voi suurentua, kun leflunomidia käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa.</p>	<p>verihäiriöiden tai valkosolujen puutos tai merkittävä anemia.</p> <p>Ennen metotreksaattihoidon tai sen uudelleen aloittamista tauon jälkeen ja hoidon aikana pitää määrittää täydellinen verenkuvatieto sekä tehdä valkosolujen ja verihäiriöiden erittelylaskenta.</p> <p>Veritoksisten lääkkeiden (kuten leflunomidin) samanaikaista käyttöä metotreksaatin kanssa pitää välttää.</p>
<p>Käyttö raskauden ja imetyksen aikana</p>	<p>Metotreksaatti aiheuttaa alkiontoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita ihmisellä.</p> <p>Eläinkokeissa metotreksaatilla on todettu lisääntymistoksisuutta, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (raskauden ensimmäiset kolme kuukautta). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen (epämuodostumia aiheuttava) ihmiselle, ja se voi aiheuttaa syntymävikoja, vahingoittaa sikiötä tai aiheuttaa keskenmenon.</p> <p>Metotreksaatti erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imeväisikäisissä.</p>	<p>Metotreksaattia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Jos käyttö imetyksen aikana on välttämätöntä, imetus täytyy lopettaa ennen hoidon aloittamista.</p> <p>Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava mahdollisesta hedelmällisyyden kohdistuvasta riskistä.</p> <p>Jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla.</p> <p>Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana ja sukukypsässä iässä olevien potilaiden (naisten ja miesten) on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisestä.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi tämän ajan kuluessa, hänelle pitää kertoa riskeistä ja siitä, millaisia haittavaikutuksia hoidolla voi olla lapseen.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Hedelmättömyys	Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan hedelmällisyyden heikkenemistä, epänormaalien pientä siittiösolujen määrää (oligospermiaa), kuukautishäiriöitä ja kuukautisten poisjääntiä (amenorreaa) hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen.
Käyttö iäkkäille	Annoksen pienentämistä pitää harkita iäkkäille potilaille, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö alle 3-vuotiaille lapsille	Valmisteen käyttöä alle 3-vuotiaille ei suositella, koska turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.