
RISKINHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

TREXAN 25 MG/ML, INJEKTIONESTE, LIUOS, ESITÄYTETTY RUISKU

ORION CORPORATION

PÄIVÄMÄÄRÄ: 12-01-2015, VERSIO 1.2

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

Metotreksaatti on tarkoitettu

- aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille silloin, kun hoito sairauden kulkuun vaikuttavilla lääkkeillä (DMARD) on aiheellinen
- vaikean aktiivisen lastenreuman moninivelisten tautimuotojen hoitoon silloin, kun tulehduskipulääkkeet eivät tehoa riittävän hyvin
- vaikean psoriaasin, etenkin läiskäpsoriaasin (psoriasis vulgaris) hoitoon silloin, kun tavanomaiset hoitomuodot, kuten valohoito, PUVA ja retinoidit, eivät tehoa riittävän hyvin, sekä vaikean nivelpsoriaasin hoitoon.

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Nivelreuma on yleinen pitkäaikainen tulehduksellinen autoimmuunisairaus, jolle ominaista on niveltulehdus, joka vaurioittaa niveliä ja niitä ympäröivää kudosta, sekä erilaiset nivelenulkoiset oireet. Nivelreumaan liittyy merkittävä sairastavuus, kipu ja vajaakuntoisuus.

- Nivelreuman esiintyvyys teollistuneiden maiden väestöissä on 0,5–1,5 %.
- Ilmaantuvuus on pieni; nivelreuma ilmaantuu noin 1,5 miehelle ja 3,6 naiselle 10 000 henkilövuotta kohden.
- Sairaus on naisilla 2–4 kertaa yleisempi kuin miehillä.
- Ilmaantuvuuden huippu on molempien sukupuolten osalta yli 70 vuoden iässä, mutta sairaus voi ilmaantua kaikenikäisille.

Lastenreumalla tarkoitetaan niveltulehdusta, joka alkaa alle 16-vuotiaalla lapsella ja kestää vähintään kuusi viikkoa ja jonka syytä ei tiedetä.

Esiintyvyydeksi on arvioitu 1–2 tapausta 1 000:tta lasta kohden ja ilmaantuvuudeksi 1 tapaus 10 000:tta lasta kohden. Lastenreuma on tytöillä yleisempi kuin pojilla, joskin yleisyydessä on eroja eri alaryhmien välillä. Lastenreumaa tavataan kaikkialla maailmassa, mutta alueelliset erot ovat suuria.

Läiskäpsoriaasi (psoriasis vulgaris) on yleinen pitkäaikainen uusiutuva tulehduksellinen ihosairaus, jolla on vahva geneettinen perusta.

- Psoriaasin esiintyvyys on arviolta 1,3–2,2 %. Ilmaantuvuus on suurin eurooppalaista alkuperää olevissa väestöissä.
- Sairaus on yhtä yleinen miehillä ja naisilla.
- Psoriaasi voi ilmetä missä iässä tahansa, mutta useimmiten oireet ilmenevät alle 35 vuoden iässä. Lapsilla sairaus on melko harvinainen.
- Yhdeksänkymmentä prosenttia kaikista psoriaatikoista sairastaa läiskäpsoriaasia.

- Nivelsairautta esiintyy huomattavan suurella osalla psoriaasia sairastavista (yhdessä tutkimuksessa osuus oli 13,8 %).

Psoriaasiin liittyy nivelpsoriaasi – seronegatiivinen (veressä ei ole reumatekijää) tulehduksellinen artriitti – joka kehittyy 7–40 %:lle psoriaasia sairastavista.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Nivelreuma on yleinen pitkäaikainen tulehduksellinen autoimmuunisairaus. Tulehduksen hillitseminen sairauden varhaisessa vaiheessa voi parantaa huomattavasti pitkäaikaisia hoitotuloksia. Sairastavuutta ja kuolleisuutta voidaan vähentää hyödyntämällä tehokkaasti saatavissa olevia sairauden kulkuun vaikuttavia lääkkeitä.

Lastenreumassa hoitamaton krooninen tulehdus voi johtaa kasvuhäiriöihin tai kasvun poikkeamiin, osteoporoosiin ja viivästyneeseen murrosikään.

Metotreksaatti on ensisijainen systeeminen (koko elimistöön vaikuttava) hoito psoriaasia sairastaville, jotka täyttävät systeemisen hoidon kriteerit. Siklosporiini on kuitenkin ensisijainen systeeminen lääke potilaille, jotka tarvitsevat nopeaa tai lyhytaikaista hoitoa (esimerkiksi psoriaasin pahentuessa äkillisesti), joilla on palmoplantaarinen pustuloosi tai jotka suunnittelevat lapsen hankkimista (sekä miehet että naiset), kun he tarvitsevat systeemistä hoitoa.

Metotreksaattia voidaan käyttää laaja-alaisen pitkäaikaisen psoriaasin hoitoon potilaille, joille paikallishoito yksinään ei riitä tai joilla on samanaikainen psoriaattinen nivelsairaus. Metotreksaatti voi aiheuttaa kliinisesti merkitsevää transaminaasien nousua, ja pitkäaikaishoitoon voi liittyä maksan sidekudostuminen.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Metotreksaattihoidon hyödyt tunnetaan hyvin.

Viitteet:

Adib N, Silman A, Thomson W; Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):995-1001. Epub 2005 Apr 12.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al; International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.

Psoriasis, NICE Clinical Guideline (Oct 2012)

Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults, NICE Clinical Guideline (February 2009)

Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al; Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1989-99.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|--|--|---|
| Lääkitysvirhe / annokseen liittyvä toksisuus | Metotreksaattia saa antaa reuma- tai ihosairauksien hoitoon vain kerran viikossa . Annostusvirheet voivat johtaa vakaviin haittavaikutuksiin ja jopa kuolemaan. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi | Potilaalle on kerrottava selkeästi, että Trexan annetaan kerran viikossa . On suositeltavaa valita jokin tietty viikonpäivä injektiopäiväksi. Haittavaikutusten ilmaantuminen ja vaikeusaste ovat suhteessa annostasoon ja antotiheyteen. |

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|--|--|--|
| | <p>liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, etenkin luuydinsuppressio.</p> | <p>Koska vaikeita haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, lääkärin on ehdottomasti seurattava potilaan tilaa säännöllisesti lyhyin väliajoin.</p> <p>Haittavaikutukset ovat useimmiten palautuvia, jos ne todetaan varhaisessa vaiheessa. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, annostusta on pienennettävä tai metotreksaattihoito on keskeytettävä ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Hoidon saa aloittaa uudelleen vain varoen ja vasta kun hoidon tarve on arvioitu huolellisesti, ja potilasta on seurattava tavanomaista tarkemmin haittavaikutusten uusiutumisen varalta.</p> |
| <p>Maksan vajaatoiminta / maksatoksisuus</p> | <p>Metotreksaattilla saattaa olla maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia. Säännöllinen alkoholinkäyttö ja muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden käyttö suurentavat metotreksaatin maksatoksisten vaikutusten todennäköisyyttä.</p> | <p>Metotreksaattia on annettava hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on yli 5 mg/dl (85,5 mikromol/l), metotreksaattia ei saa käyttää.</p> <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.</p> <p>Maksaentsyymit, bilirubiini ja seerumin albumiini on tutkittava ennen hoidon aloittamista. Hepatiitti pitää sulkea pois, jos se on kliinisesti aiheellista.</p> <p>Maksan toiminnan seuranta hoidon aikana.</p> <p>Jos maksaentsyymit ovat jatkuvasti koholla, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.</p> <p>Potilaita, jotka käyttävät metotreksaattihoitoa aikana</p> |

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|--|--|--|
| | | <p>muita mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia ja retinoideja), on seurattava tarkkaan maksatoksisuuden mahdollisen lisääntymisen varalta.</p> <p>Alkoholin käyttöä pitää välttää metotreksaattihoidon aikana.</p> |
| Munuaisten vajaatoiminta | <p>Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, sen pitoisuus seerumissa voi suurentua potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia.</p> | <p>Metotreksaattia on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja annosta on säädettävä.</p> <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.</p> <p>Munuaisten toimintaa on seurattava ennen hoitoa ja sen aikana.</p> <p>Jos munuaisten toiminta voi olla heikentynyt (esim. iäkkäillä), potilaita on seurattava tiheämmin. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminaatioon, aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. tulehduskipulääkkeet) tai mahdollisesti heikentävät verenmuodostusta.</p> <p>Elimistön kuivuminen voi voimistaa metotreksaatin toksisuutta, joten on tärkeää juoda riittävästi.</p> |
| Immuunivasteen heikentyminen / immunotoksisuus | <p>Immuunivasteen heikentyminen, sepsis, opportunistiset tulehdukset (jotka voivat joskus johtaa kuolemaan) ja sytomegaloviruksen aiheuttamat tulehdukset ovat metotreksaatin mahdollisia haittavaikutuksia.</p> <p>Yksittäisiä lymfoomatapauksia on raportoitu. Monissa tapauksissa lymfooma rauhoittui, kun metotreksaattihoido lopetettiin.</p> | <p>Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on vakava, akuutti tai krooninen infektio, kuten tuberkuloosi tai HIV.</p> <p>Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa rokotusta eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla.</p> <p>Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektiosta.</p> |

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|---|--|--|
| | Tuoreessa tutkimuksessa ei kuitenkaan pystytty osoittamaan, että metotreksaattihoito lisää lymfooman ilmaantuvuutta. | viittaavista oireista ja löydöksistä. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu pahanlaatuisia lymfoomia. |
| Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus | Toksisina vaikutuksina voi esiintyä ripulia ja haavaista suutulehdusta, jolloin hoito voidaan joutua keskeyttämään. Muutoin seurauksena saattaa olla vuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suolen puhkeama. | Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on suunontelon haavaumia ja tiedossa oleva aktiivinen maha-suolikanavan haavauma. Suu ja nielu on tutkittava limakalvomuutosten varalta hoidon aikana (vähintään kerran kuussa kuuden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi). |
| Keuhkoihin kohdistuva toksisuus | Äkillistä tai pitkäaikaista interstitiaalipneumoniittia (keuhkotulehdusta), johon usein liittyy eosinofiilien (tietyntyypisten valkoisten verisolujen) runsaus veressä, voi ilmetä, ja kuolemia on ilmoitettu. Tavallisia oireita ovat hengenahdistus, yskä (etenkin kuiva, limaa irrottamaton yskä) ja kuume, joiden varalta potilas on tutkittava jokaisella seurantakäynnillä. Keuhko- ja hengitysoireet vaativat nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoiton keskeyttämistä. Pneumoniittia voi ilmetä kaikilla annostasoilla. | Keuhkokuvan ottaminen on aiheellista ennen metotreksaattihoiton aloittamista tai hoidon jatkamista tauon jälkeen. Potilaille on kerrottava keuhkotulehduksen riskistä, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos heillä ilmenee sitkeää kuivaa, ärsyttävää yskää, yleistä sairauden tunnetta, hengenahdistusta, rintakipua tai kuumetta. Metotreksaattihoito on keskeytettävä, jos potilas saa keuhko-oireita, ja hänet on tutkittava perusteellisesti (otettava myös keuhkokuva) infektion poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa aloittaa uudelleen. |
| Vereen kohdistuva toksisuus | Metotreksaatin aiheuttama verisolujen muodostuksen väheneminen voi ilmetä äkillisesti, myös käytettäessä turvallisina pidettyjä annoksia. Luuytimen toimintaan mahdollisesti annettavan (esi)lääkityksen (esim. | Jos valkosolujen tai verihiutaleiden määrä pienenee voimakkaasti, hoito on lopetettava välittömästi ja annettava asianmukaista tukihoitoa. Metotreksaattia ei saa käyttää, jos potilaalla on aiemmin |

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|---|---|---|
| | <p>sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini) yhteydessä on otettava huomioon, että verisolujen muodostuksessa voi ilmetä vaikeita häiriöitä metotreksaattihoidon aikana.</p> <p>Metotreksaatin ja leflunomidin samanaikainen käyttö voi suurentaa pansytopenian (kaikkien verisolujen vähäisyyden) riskiä.</p> | <p>todettuja verisoluihin liittyviä muutoksia, kuten luuytimen vajaakehitys (luuytimen hypoplasia), veren valkosolujen niukkuus, verihiutaleniukkuus tai merkittävä anemia.</p> <p>Täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien erittelylaskenta ja verihiutaleet, on otettava ennen metotreksaattihoidon aloitusta tai ennen kuin hoito aloitetaan uudelleen tauon jälkeen sekä hoidon aikana (vähintään kerran kuussa kuuden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi).</p> <p>Verenkuvaa ja verihiutaleita on seurattava tarkkaan, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita (kuten leflunomidia), joilla on vereen kohdistuvia toksisia vaikutuksia.</p> |
| <p>Käyttö raskauden ja imetyksen aikana</p> | <p>Metotreksaatti aiheuttaa ihmisillä alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita.</p> <p>Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen (raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden) aikana. Metotreksaatin on todettu aiheuttavan sikiölle epämuodostumia. Sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia ja/tai synnynnäisiä epämuodostumia.</p> <p>Pienessä tutkimuksessa raskaana olevien naisten (n = 42) altistuminen metotreksaatille lisäsi epämuodostumien (kallo, sydän- ja verisuonisto sekä raajat) esiintyvyyttä (1:14). Normaali raskauksia on raportoitu tapauksissa, joissa metotreksaattihoido on keskeytetty ennen raskaaksi tulemistä.</p> <p>Metotreksaatti erittyy ihmisen</p> | <p>Metotreksaattia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Jos käyttö on välttämätöntä, imetys on lopetettava ennen hoidon aloitusta.</p> <p>Hedelmällisessä iässä olevien potilaiden kanssa on keskusteltava mahdollisista lisääntymiseen kohdistuvista riskeistä.</p> <p>Jos potilas on nainen, joka voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista, esimerkiksi raskaustestin avulla.</p> <p>Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja sukukypsien potilaiden (sekä miesten että naisten) on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vielä kuuden kuukauden ajan Trexan-hoidon päättymisen jälkeen.</p> <p>Jos raskaus kuitenkin alkaa tänä</p> |

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|-------|--|---|
| | rintamaitoon, ja sillä voi olla imeväiseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia. | aikana, potilaalle on kerrottava hoitoon liittyvistä lapseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. |

Tärkeät mahdolliset riskit

| Riski | Mitä tiedetään (myös syy, miksi seikkaa pidetään mahdollisena riskinä) |
|---|---|
| Hedelmättömyys | Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille hedelmällisyyden heikkenemistä, siittiöiden niukkuutta, kuukautishäiriöitä ja kuukautisten puuttumista hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti aiheuttaa ihmisille alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita. Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevien potilaiden kanssa on keskusteltava mahdollisista lisääntymiseen kohdistuvista riskeistä. Koska metotreksaatti voi vahingoittaa DNA:ta, kaikkia naisia, jotka haluavat tulla raskaaksi, kehoitetaan ottamaan yhteyttä perinnöllisyysneuvontaa antavaan yksikköön jo ennen hoitoa, mikäli mahdollista. Miesten on hyvä kysyä neuvoa siemennesteen talteenoton mahdollisuudesta ennen kuin hoito aloitetaan. |
| Vahingossa tapahtuva altistuminen / ihokosketus | Metotreksaatti ei saa joutua kosketukseen ihon tai limakalvon kanssa. Jos näin tapahtuu, kyseinen alue on huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä. Raskaana olevat terveydenhuollon ammattilaiset eivät saa käsitellä tätä lääkettä eivätkä antaa sitä potilaalle. |
| Käyttö iäkkäille | Iäkkäiden potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä. |

Puuttuvat tiedot

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

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, 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 valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.