

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trexan 2,5 mg/ml injektioneste, liuos

Trexan 25 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg/ml: 1 millilitra injektionestettä sisältää 2,5 mg metotreksaattia.

25 mg/ml: 1 millilitra injektionestettä sisältää 25 mg metotreksaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, keltainen neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Antineoplastinen kemoterapia: keuhkosityöpä, etenkin pienisoluinen keuhkosityöpä, rintasyöpä, pään ja kaulan alueen epidermoidikarsinoomat, virtsarakon syöpä, kohdunkaulan syöpä, ovariaalikarsinooma, testiskarsinooma, osteosarkooma.
- Aikuisten ja lasten akuutin ja subakuutin lymfaattisen leukemian hoito. Meningeaalileukemian tai -lymfooman hoito ja profylaksia. Non-Hodgkinin lymfooma, histiosyyttinen ja lymfaattinen lymfooma. Burkittin lymfooma.
- Vaikea nivelreuma, johon tavanomainen hoito ei ole tehonnut.
- Vaikea psoriaasi, etenkin läiskäpsoriaasi, mihin tavanomaiset hoidot kuten valohoito, PUVA-hoito tai retinoidit eivät tehoa sekä vaikea nivelpsoriaasi.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit.

Annostus

Parenteraalinen annostus

Metotreksaattia voidaan antaa sekä laskimon- että lihaksensisäisesti. Yleensä käytetään laskimonsisäistä annostusta. Yli 70 mg/m² annoksia ei tule antaa ilman kalsiumfolinaattisuoja. Metotreksaattia ei myöskään pidä antaa useampana kuin viitenä peräkkäisenä päivänä. Suuriannoksinen metotreksaatti vaatii **aina** kalsiumfolinaattisuojan toksisten haittavaikutusten estämiseksi.

Jos metotreksaattia annetaan yhdessä muiden solutoksisten lääkeaineiden kanssa, näiden toksiset vaikutukset on otettava huomioon vastaavasti annoksia pienentämällä.

Intratekaalinen annostus syöpätaudeissa

Säilöntäaineeton Trexan injektioneste on sellaisenaan sopiva käytettäväksi intratekaalisesti.

Intratekaalisesti metotreksaattia voidaan antaa esimerkiksi 12 mg/m² 1-2 kertaa viikossa. Kerta-annos

ei saa olla yli 15 mg. Intratekaalisesti annetun metotreksaatin kanssa ei pidä antaa samanaikaista keskushermoston alueen sädehoitoa.

Tärkeä Trexan-valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus

Nivelreuman, psoriaasin ja nivelpsoriaasin hoidossa Trexan-valmistetta (metotreksaatti) **saa ottaa vain kerran viikossa**. Trexan-valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erittäin huolellisesti.

Psoriaasi

Ennen varsinaisen hoidon aloittamista potilaalle on hyvä antaa 2,5-5,0 mg:n koeannos odottamattomien toksisten vaikutusten poissulkemiseksi. Jos laboratoriotutkimusten tulos viikon kuluttua on normaali, aloitetaan hoito. Tavallinen annos on 7,5-15 mg kerran viikossa. Tarvittaessa kokonaisviikkoannosta voidaan lisätä 25 mg:aan asti. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään hoitovasteen mukaan pienimpään tehokkaaseen annokseen, joka saavutetaan useimmiten 4-8 viikon kuluessa.

Nivelreuma

Tavallinen annos on 7,5-15 mg kerran viikossa. Tarvittaessa kokonaisviikkoannosta voidaan lisätä 20-25 mg:aan asti. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään hoitovasteen mukaan, joka saavutetaan useimmiten 6 viikon kuluessa.

Foolihappo- tai foliinihapposubstituution (1-5 mg/vrk) on todettu vähentävän metotreksaatin haittavaikutuksia psoriaasin ja nivelreuman hoidossa ilman tehon menetystä.

Pediatriset potilaat

Metotreksaattia on käytettävä pediatriassa potilailla varoen. Hoidossa on noudatettava kulloinkin voimassa olevia lasten hoitoprotokollia.

Munuaisten vajaatoiminta

Metotreksaattia on syytä käyttää varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Nivelreumaa, psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden annosta on mukautettava jäljempänä annettujen ohjeiden mukaisesti. Onkologisissa käyttöaiheissa on noudatettava julkaistuissa hoito-ohjelmissa annettuja suosituksia.

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosten muutokset metotreksaattiannoksilla < 100 mg/m²

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia annettavasta annoksesta
≥ 60	100
30–59	50
< 30	Trexania ei saa antaa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosten muutokset metotreksaattiannoksilla ≥ 100 mg/m²

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Prosenttia annettavasta annoksesta
> 80	100
~ 80	75

~ 60	63
< 60	Trexania ei saa antaa.

Potilaat, joilla on maksan toiminnan häiriö

Jos metotreksaattia ylipäänsä käytetään, sen käytössä on noudatettava suurta varovaisuutta potilailla, joilla on tai on ollut etenkin alkoholiperäinen maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat

Annoksen pienentämistä on syytä harkita iäkkäille iän myötä alentuneiden maksan ja munuaisten toiminnan sekä folaattivarastojen vähentymisen takia.

Siirryttäessä oraaliseen annostuksesta parenteraaliseen annosteluun annosta joudutaan mahdollisesti laskemaan koska oraalisen annostuksen hyötyosuus on erilainen.

Käyttö potilaille, joilla on kolmas jakaantumistila (pleuraeffuusio, askiitti)

Metotreksaatin puoliintumisaika voi pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakaantumistila. Siksi metotreksaattiannoksen pienentäminen tai joissakin tapauksissa käytön lopettaminen voi olla tarpeen (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Merkittävä maksan vajaatoiminta
 - Merkittävä munuaisten vajaatoiminta
 - Aiemmin todetut verisoluihin liittyvät muutokset kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkittävä anemia
 - Alkoholismi
 - Vakavat akuutit tai krooniset infektiot ja immuunipuutosoireyhtymät
 - Suutulehdus, suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat
 - Imetys (ks. 4.6)
 - Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Elävillä rokotteilla rokottaminen metotreksaattihoidon aikana on vasta-aiheista.

Lisäksi käyttöaiheita, jotka eivät liity onkologiaan, koskevat seuraavat vasta-aiheet:

- Raskaus (katso kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Metotreksaattia saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta solunsalpaajahoidosta antimetaboliiteilla.

Yleiset varotoimet

Potilaita on seurattava asianmukaisesti hoidon aikana, jotta mahdolliset toksiset vaikutukset tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida niin varhain kuin mahdollista.

Potilaan erityisen tiivis seuranta on aiheellista edeltävän sädehoidon jälkeen (etenkin jos se on kohdistunut lantioon), hematopoieettisen järjestelmän toiminnan heikentymisen yhteydessä (esimerkiksi sädehoidon tai kemoterapian jälkeen), heikentyneen yleiskunnon yhteydessä ja silloin, jos potilas on hyvin iäkäs tai hyvin nuori.

Vakavien ja jopa kuolemaan johtavien toksisten reaktioiden vuoksi hoitavan lääkärin on kerrottava potilaille lääkkeeseen liittyvistä riskeistä perusteellisesti (mukaan luettuina toksisuuden varhaiset merkit ja oireet) ja suositelluista turvallisuuteen liittyvistä toimenpiteistä. Potilaille on kerrottava, että heidän täytyy ilmoittaa lääkärille heti, jos yliannostuksen oireita ilmenee, ja että yliannostuksen oireita täytyy seurata (esimerkiksi säännöllisin laboratoriotarkastuksin).

Metotreksaattia on syytä käyttää erittäin varoen, jos potilaalla on tai on ollut infektio, maha- tai pohjukaissuolihaava, haavainen koliitti tai jos potilas on heikkokuntoinen, hyvin nuori tai iäkäs.

Kun annos on suurempi kuin 20 mg viikossa, toksisuus saattaa lisääntyä merkittävästi, etenkin luuydinloma.

Metotreksaattiliuoksen iho- ja limakalvokontaktia on vältettävä.

Psoriaasin hoidossa huomioitavaa

Psoriaasin hoidossa metotreksaatin käyttö on syytä rajoittaa vaikeaan, hallitsemattomaan ja vammauttavaan psoriaasiin, johon muilla hoitomuodoilla ei saada riittävää vastetta. Metotreksaatin käyttö voidaan aloittaa ainoastaan silloin, kun diagnoosi on vahvistettu biopsialla ja/tai ihotautilääkärin konsultaation jälkeen.

Kuolemantapauksia, jotka liittyvät metotreksaatin käyttöön psoriaasin hoidossa, on raportoitu.

Ennen hoitoa

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista hoitavan lääkärin on syytä informoida potilasta metotreksaattihoitoon liittyvien vakavien, jopa hengenvaarallisten toksisten reaktioiden vaarasta. Potilaille pitää kertoa toksisuuden aiheuttamista oireista ja neuvoa ottamaan nopeasti yhteys lääkäriin, jos oireita ilmenee.

Potilaalle on ilmoitettava selkeästi, että annostelu psoriaasin ja nivelreuman hoidossa tapahtuu kerran viikossa. Lääkäri voi halutessaan reseptissä nimetä viikonpäivän, jolloin lääke otetaan. Potilaan tulee olla tietoinen, että on tärkeää noudattaa kerran viikossa annostelua ja että väärä päivittäinen annostus voi johtaa vaikeisiin toksisiin reaktioihin.

Hoitoa aloitettaessa tulee suorittaa seuraavat tutkimukset: täydellinen verenkuva, maksan ja munuaisten toimintakokeet, thoraxröntgen.

Pleuranesteet ja askites on dreneerattava ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.2.) ja mahdolliset infektiot on hoidettava.

Hoidon aikana

Metotreksaattihoidossa olevien potilaiden terveydentilaa on valvottava huolellisesti hoidon aikana. Potilaille on syytä korostaa säännöllisten seuranta- ja laboratoriotutkimusten tärkeyttä. Jos haittavaikutuksia ilmenee, lääkkeen annostusta on syytä vähentää tai lääkitys lopettaa sekä käynnistää hoitotoimenpiteet. Lisäksi on syytä harkita kalsiumfolinaatin käyttöä ja/tai intermittoivaa hemodialyysia "high-flux"-dialyysilaitteella.

Jos hoidon aikana ilmenee syvää leukopeniaa, vaaralliset bakteeri-infektiot ovat mahdollisia.

Ripuli ja haavainen stomatiitti ovat yleisiä toksisia reaktioita ja niiden ilmetessä hoito on keskeytettävä hemorragisen enteriitin ja kuolemaan johtavan suoliperforaation vaaran vuoksi. Jos verioksentelua, mustia ulosteita tai veriulosteita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Lisäksi muut tilat, jotka johtavat dehydraatioon, kuten oksentelu, voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta, koska vaikuttavan aineen pitoisuus kasvaa niiden yhteydessä. Silloin metotreksaattihoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät. On tärkeää, että vaikuttavan aineen pitoisuuden suureneminen määritetään 48 tunnin kuluessa hoidossa, sillä muutoin voi ilmetä korjautumaton metotreksaattitoksisuus.

Seurantatutkimukset

Nivelreuman ja psoriaasin hoidossa suositellaan seuraavien seurantatutkimusten tekemistä: hematologiset tutkimukset kerran kuukaudessa, maksan ja munuaisten toimintakokeet 1-3 kuukauden välein. Hoito pitää keskeyttää välittömästi, jos leukosyytti- tai verihiutalearvot laskevat kliinisesti

merkittävästi. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektiioon viittaavista oireista.

Syöpätautien hoidossa seurantatutkimuksia on aiheellista suorittaa vielä tiheämmin. Hoitoa aloitettaessa tai annosta nostettaessa, tai jos plasman metotreksaattipitoisuus on vaarassa nousta liian korkeaksi esimerkiksi dehydraatiosta johtuen, hematologiset tutkimukset ja maksa- ja munuaiskokeet tulee tehdä useammin tilanteen vaatimalla tavalla. Suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana tulee varmistaa myös, että virtsa pysyy alkalisena.

Metotreksaatin eliminaatio on alentunut potilailla, joilla on huonontunut munuaisfunktio, askitesta tai pleuranestettä. Tällaiset potilaat vaativat erityisen huolellista seurantaa, ja voi olla tarpeen pienentää metotreksaattiannosta tai lopettaa metotreksaattihoito.

Maksa

Nivelreuma- ja psoriaasipotilaiden pitkäaikaisessa hoidossa tulee kiinnittää huomiota maksavaurion mahdollisuuteen. Metotreksaatti voi olla maksatoksinen erityisesti suurina annoksina tai pitkäaikaishoidossa. Maksan surkastumista, rasvoittumista, nekroosia, kirroosia ja periportaalista fibroosia on raportoitu.

Metotreksaatin maksatoksisuuden vuoksi muita maksatoksisia aineita on syytä välttää hoidon aikana, jos mahdollista. Alkoholin käyttöä pitää välttää tai selkeästi vähentää (ks. kohta 4.5).

Maksan toimintakokeet ja maksabiopsia

Erityistä huomiota on kiinnitettävä maksavaurion merkkeihin. Hoitoa ei pidä aloittaa tai se on keskeytettävä, jos maksan toimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee hoidon aikana poikkeavuuksia. Maksan toiminta palautuu yleensä normaaliksi kahdessa viikossa, jonka jälkeen hoidon jatkamista voidaan harkita. Maksabiopsia on luotettavin tapa arvioida kehittyneen maksavaurion astetta ja sen tulos on huomioitava potilaan lääkityksestä päätettäessä.

Maksaentsyymien tilapäistä kaksin- tai kolminkertaista suurenemista yli viitealueen ylärajan on raportoitu 13-20 %:lla potilaista. Jos maksaentsyymit ovat toistuvasti koholla, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on syytä harkita. Lisätutkimuksia tarvitaan jotta voitaisiin varmistua siitä, ovatko toistuvat maksan toimintakokeet tai tyypin III kollageenin propeptidin määritykset riittäviä varotoimia hepatotoksisuuden toteamiseksi.

Potilaat, joilla on maksavaurion riskitekijöitä

Primaarit riskitekijät:

- anamneesissa alkoholin liikkäyttöä
- maksaentsyymit toistuvasti koholla
- anamneesissa maksavaurio mukaan lukien krooninen, autoimmuuni tai virushepatiitti
- sukuanamneesissa perinnöllinen maksasairaus.

Sekundaariset riskitekijät:

- diabetes
- liikalihavuus
- anamneesissa altistuminen maksatoksille aineille.

Maksabiopsian tarve on arvioitava tapauskohtaisesti, ja kansallisia suosituksia on noudatettava.

Munuaiset ja virtsatiet

Metotreksaatti erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten toimintaa pitää seurata huolellisesti ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen. Munuaisten toiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa merkittävää metotreksaatin kumuloitumista tai jopa munuaisten lisävaurioita. Annosta on pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2.). Merkittävä munuaisten vajaatoiminta on metotreksaattihoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Suuret annokset voivat aiheuttaa metotreksaatin tai sen metaboliittien saostumista munuaistiehyisiin. Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoitoa keskisuurilla ja suurilla annoksilla ei saa aloittaa. Ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä suositellaan runsasta nesteytystä ja virtsan alkalisointia suoneen tai

suun kautta annosteltavalla natriumbikarbonaatilla (5 x 625 mg tablettia joka kolmas tunti) tai asetatsoliamidilla (suun kautta 500 mg neljä kertaa päivässä). Virtsan alkaloitumista on testattava toistuvien pH-kokein (arvo suurempi tai yhtä suuri kuin 6,8) vähintään ensimmäisten 24 tunnin ajan metotreksaattihoidon aloittamisen jälkeen.

Metotreksaatti saattaa aiheuttaa virtsateihin liittyviä haittavaikutuksia, kuten kystiittiä ja hematuriaa.

Immuunijärjestelmä

Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, se saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten testien tulokseen. Elävillä rokotteilla rokottaminen metotreksaattihoidon aikana on vasta-aiheista.

Metotreksaatin immunosuppressiiviset vaikutukset on otettava huomioon, kun potilaiden immuunivasteen säilyminen on tärkeää tai välttämätöntä. Erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava tilanteissa, jolloin potilaalla on inaktiivisia kroonisia infektiota (esim. *herpes zoster*, tuberkuloosi, hepatiitti B tai C), sillä ne voivat aktivoitua.

Keuhkot

Akuuttia tai kroonista interstitiellää pneumoniittia, johon usein liittyy veren eosinofilia, saattaa esiintyä ja myös kuolemantapauksia on raportoitu. Oireisiin kuuluvat tyypillisesti hengenahdistus, yskä (etenkin kuiva limaa irrottamaton yskä), rintakipu ja kuume, joiden varalta potilaat on tutkittava jokaisella seurantakäynnillä. Potilaille on kerrottava pneumoniitin mahdollisuudesta ja heitä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin, jos heillä ilmenee jatkuvaa yskää tai hengenahdistusta.

Lisäksi on raportoitu keuhkojen alveolaarisesta verenvuodosta käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja siihen liittyvissä käyttöaiheissa. Se saattaa liittyä myös verisuonitulehdukseen ja muihin komorbiditeetteihin. Kun keuhkojen alveolaarista verenvuotoa epäillään, on harkittava välittömiä tutkimuksia diagnoosin vahvistamiseksi.

Metotreksaattihoidon keskeytettävä potilailla, joilla esiintyy keuhko-oireita, ja tarvittavat tutkimukset infektion ja kasvainten poissulkemiseksi on tehtävä (keuhkoröntgen mukaan luettuna). Jos epäillään metotreksaattista johtuvaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoito. Metotreksaattihoidon ei saa jatkaa.

Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet, kuten pneumoniitti, voivat kehittyä äkkiä ja milloin tahansa hoidon aikana. Ne eivät aina parane kokonaan, ja niitä on jo havaittu aiheutuvan kaikilla annoksilla (myös pienillä annoksilla, joiden suuruus on 7,5 mg viikossa).

Enkefalopatia/leukoencefalopatia

Koska metotreksaattihoidon saaneilla syöpäpotilailla on havaittu enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, se on mahdollista myös muissa metotreksaattihoidon saavissa potilasryhmissä.

Iho

Metotreksaatin kerta-annoksista tai useammista annoksista on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtavia rakkuloivia ihoreaktioita, mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Foolihappo ja kalsiumfolinaatti

Akuutin metotreksaatin aiheuttaman toksisuuden hoitoon potilaat voivat tarvita foolihappoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, kuten esimerkiksi maha-suolikanavan oireita, stomatiittia, kaljuuntumista ja maksaentsyymiarvojen kohoamista.

On suositeltavaa tarkistaa B12-vitamiinin pitoisuus ennen foolihappolisän aloittamista etenkin yli 50-vuotiailla aikuisilla, sillä foolihapon saanti voi peittää B12-vitamiinin puutoksen.

Suuriannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä tulee antaa kalsiumfolinaattisuojaohoitoa. Kalsiumfolinaatin annon, hydraation ja virtsan alkaloinnin aikana on jatkuvasti tarkkailtava mahdollisten toksisten vaikutusten ilmaantumista sekä seurattava metotreksaatin eliminaatiota. Kalsiumfolinaattihoito lopetetaan, kun seerumin metotreksaattipitoisuus on alle 5×10^{-8} M. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus lisääntyy, kalsiumfolinaatin annosta on nostettava.

Muut lääkkeet

Vakavia haittavaikutuksia sekä kuolemantapauksia on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty metotreksaattia (usein suurina annoksina) ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID).

Nivelreuman hoidossa asetyylilisäsyylihapon, tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja pieniannoksisten steroidien käyttöä voidaan jatkaa. On kuitenkin otettava huomioon, että tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin yhteiskäyttöön saattaa liittyä lisääntynyt toksisuuden vaara. Steroidiannosta voidaan pienentää vähitellen potilaille, joilla voidaan todeta hoitovaste metotreksaattihoitoon.

Metotreksaatin ja muiden reumalääkkeiden, kuten kullan, penisillaaminin, hydroksiklorokiinin, sulfasalatsiinin tai muiden solutoksisten aineiden, yhteisvaikutusta ei ole täysin tutkittu, ja yhteiskäyttöön saattaa liittyä tavallista enemmän haittavaikutuksia.

Folaattiantagonistien, kuten trimetopriini-sulfametoksatsolin, samanaikaisen käytön on raportoitu aiheuttavan harvinaisissa tapauksissa akuuttia megaloplastista pansytopeniaa.

Maksa- tai hematotoksisten DMARD-lääkkeiden (disease modifying antirheumatic drug) kuten leflunomidin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Sädehoito ja UV-säteily

Sädehoidon aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttamat voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-ilmiö). Psoriaasileesiot voivat pahentua ultraviolettisäteilyn ja samanaikaisen metotreksaattiannostelun aikana.

Metotreksaatin ja sädehoidon samanaikainen antaminen voi lisätä pehmytkudosten ja luun nekroosiriskiä.

Intratekaalisesti annetun metotreksaatin kanssa ei tule antaa samanaikaista keskushermoston alueen sädehoitoa.

Tuumorilyysioireyhtymä

Potilaille, joilla on nopeasti suurentuva kasvain, metotreksaattihoito saattaa laukaista tuumorilyysioireyhtymän.

Pahanlaatuiset lymfoomat

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä matala-annoksista metotreksaattia saavilla potilailla. Tällöin hoito on keskeytettävä. Ellei lymfooma häviä spontaanisti, potilaalle on aloitettava solusalpaajahoito.

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan hedelmällisyyden heikkenemistä, oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin käytön aikana. Vaikutukset näyttävät palautuvilta, kun hoito lopetetaan.

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi on keskusteltava sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, lääkkeen mahdollisista lisääntymiseen, keskenmenoihin ja synnyttäisiin epämuodostumiin kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa on varmistettava ennen Trexan-valmisteiden käyttöä, ettei nainen ole raskaana.

Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Injektionesteet sisältävät natriumia alle 1 mmol/annos (2,5 mg/ml injektioneste 3,39 mg/ml, 25 mg/ml injektioneste 1,93 mg/ml).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset interaktiot

Muiden mahdollisesti munuais-, hemato- ja maksatoksisten aineiden (esim. sulfasalatsiini, leflunomidi, ja alkoholi) samanaikaista käyttöä metotreksaatin kanssa pitää välttää. Erityisellä huolella on syytä seurata potilaita, jotka saavat metotreksaattihoidon yhteydessä atsatiopriinia tai retinoideja. Metotreksaatin käyttö yhdessä leflunomidin kanssa saattaa lisätä pansytopenian riskiä. Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esim. metamiisolin) käyttö lisää metotreksaatin huomattavaa hematotoksista vaikutusta.

Luuytimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini) käytettäessä tai niiden käytössä ennen metotreksaatin antoa on otettava huomioon, että verenmuodostus voi heiketä voimakkaasti. Käytettäessä samanaikaisesti triamtereenia ja metotreksaattia on kuvattu luuydinsuppressiota ja alentuneita folaattitasoja.

Jos suuriannoksista metotreksaattia annetaan samaan aikaan mahdollisesti nefrotoksisten kemoterapeuttisten lääkkeiden (esim. sisplatiinin) kanssa, nefrotoksisuus voi voimistua. Prokarbatsiinin käyttäminen suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana lisää munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä.

Siklosporiini voi vahvistaa metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy vakavan immunosuppression ja lymfoproliferaation riski.

Foolihappoaineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa tai sen johdannaisia sisältävät tuotteet saattavat heikentää metotreksaatin tehoa.

Folaatinpuutosta aiheuttavien valmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli) samanaikainen antaminen saattaa lisätä metotreksaatin toksisuutta. Siksi näiden lääkeaineiden käyttöä on seurattava erityisen tarkasti, jos potilaalla on jo foolihaponpuutosta.

Dityppioksidin käyttö voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaattiaineenvaihduntaan aiheuttaen lisääntynyttä toksisuutta, kuten vaikeaa ennakoimatonta myelosuppressiota ja stomatiittia sekä intratekaalisessa annossa lisääntynyttä vaikeaa ennakoimatonta neurotoksisuutta. Vaikka tätä vaikutusta voidaan heikentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Farmakokineettiset interaktiot

Interaktiot, jotka voivat nostaa metotreksaatin pitoisuutta

Metotreksaatti sitoutuu imeytymisen jälkeen osittain seerumin albumiiniin. Eräiden lääkeaineiden (esim. salisylaatit, sulfonamidit, fenyylibutatsoni, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkevalmisteet, oraaliset ehkäisyvalmisteet, amidopyriinjohdannaiset, p-aminobentsoehappo, tiatsididiureetit, suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, doksorubisiini ja eräät antibiootit kuten penisilliinit, tetrasykliinit, kloramfenikoli, siprofloksasiini ja kefalotiini) vaikutuksesta tämä

sitoutuminen on vähäisempää, jolloin yhteiskäytössä metotreksaatin toksisuus saattaa olla lisääntynyt.

Antibiootit, kuten penisilliini, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäistapauksissa heikentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa niin, että samanaikaisesti voi esiintyä seerumin metotreksaattipitoisuuksien nousua sekä hemato- ja gastrointestinaalista toksisuutta.

Tubulussekreetio vähenee myös probenesidin ja heikkojen orgaanisten happojen kuten ”loop-diureettien” sekä pyratsolien vaikutuksesta, joten näiden lääkeaineiden ja metotreksaatin yhteiskäytössä on noudatettava suurta varovaisuutta.

Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa ennen tai samanaikaisesti suuriannoksisen metotreksaatin kanssa. Joidenkin tulehduskipulääkkeiden ja suuriannoksisen metotreksaatin samanaikaisen käytön on raportoitu lisäävän ja pitkittävän seerumin metotreksaattipitoisuutta ja lisäävän gastrointestinaalista ja hematologista toksisuutta. Pienempiä metotreksaattiannoksia käytettäessä näiden lääkkeiden on eläimillä todettu vähentävän metotreksaatin tubulussekreetiota ja mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta. Nivelreumapotilaita on kuitenkin tavallisesti hoidettu metotreksaatin ohella tulehduskipulääkkeillä ilman ongelmia. On kuitenkin huomioitava, että nivelreumassa käytetyt metotreksaattiannokset (7,5–15 mg/viikko) ovat hieman alhaisempia kuin annokset, joita käytetään psoriaasissa, ja että suuremmat annokset voivat johtaa odottamattomaan toksisuuteen.

On olemassa näyttöä siitä, että metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen annostelu hidastaa metotreksaatin poistumista munuaisten kautta. Protonipumpun estäjien kuten omepratsolin tai pantopratsolin samanaikaisella annostelulla voi olla yhteisvaikutuksia. Yhdessä tapauksessa on pantopratsolin yhteydessä raportoitu 7-hydroksimetotreksaatin metaboliitin munuaispoistuman estymistä, mihin liittyi lihaskipuja ja vilunväristyksiä.

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Viivästynyt metotreksaattipuhdistuma on otettava huomioon muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä.

Interaktiot, jotka voivat pienentää metotreksaatin pitoisuutta

Oraaliset antibiootit kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit voivat vaikuttaa metotreksaatin imeytymiseen suolistosta tai häiritä enterohepaattista kiertoa estämällä suolistoflooran kasvua tai heikentämällä bakteerivälitteistä metaboliaa.

Kolestyramiinin käyttö laskee metotreksaatin plasmapitoisuutta estämällä metotreksaatin imeytymistä ja enterohepaattista kiertoa.

Entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni) samanaikainen käyttö voi pienentää metotreksaattialtistusta ja heikentää sen terapeuttista vaikutusta.

Metotreksaatin vaikutus muiden lääkkeiden pitoisuuksiin

Metotreksaatin ja 5-fluorourasiin samanaikainen käyttö voi pidentää 5-fluorourasiilin puoliintumisaikaa.

Metotreksaatti lisää merkaptopuriinin pitoisuutta plasmassa. Metotreksaatin ja merkaptopuriinin samanaikainen käyttö voi vaatia merkaptopuriinin annoksen muuttamista.

Sytotoksiset lääkkeet saattavat heikentää fenytoiinin imeytymistä, mistä saattaa seurata fenytoiinin tehon heikkeneminen ja suurentunut kouristusriski.

Muut yhteisvaikutukset

Teofylliini ja kofeiini

Metotreksaatti voi vähentää teofylliinin puhdistumaa. Teofylliinipitoisuutta on seurattava, jos teofylliiniä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista pitää välttää metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin teho voi heiketä johtuen mahdollisesta metotreksaatin ja metyyliksantiinin yhteisvaikutuksesta adenosiinireseptoreihin.

Sädehoito

Metotreksaattihoidon aikana annettu sädehoito voi lisätä pehmytkudosten ja luuston nekroosin riskiä.

Leikkaukset

Erytyisesti ortopedisten leikkausten yhteydessä, jolloin infektioherkkyys on suuri, metotreksaatin käytössä samanaikaisesti immuunipuolustukseen vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Rokotteet

Elävillä rokotteilla rokottaminen metotreksaattihoidon aikana on vasta-aiheista, koska rokottaminen voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia infektioita. Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, se saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten testien tulokseen (immunologisiin menetelmiin, joilla mitataan immuunireaktiota) (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla. Hoidon aikana raskaustestejä on toistettava kliinisen tarpeen mukaan (esim. ehkäisytauon jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Syövän hoidossa käytettävillä suurilla metotreksaattiannoksilla suositellaan mahdollisuuksien mukaan 2 vuoden varoaikaa.

Ehkäisy miehillä

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Eläintutkimuksissa metotreksaatin on osoitettu olevan genotoksinen, näin ollen genotoksisten vaikutusten riskiä siittiösoluihin ei voida täysin poissulkea. Vähäinen kliininen näyttö ei viittaa suurentuneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin isän saatua pieniannoksista metotreksaattia (alle 30 mg/viikko). Suuremmista annoksista ei ole riittävästi tietoa epämuodostumien tai keskenmenon riskin arvioimiseen isän altistuttua.

Seksuaalisesti aktiivisten miesten tai heidän kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää varotoimena luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä metotreksaattihoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin

kehittymisen varmistamiseksi. Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut lisääntymistoksiseksi etenkin raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisille; sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia (esim. kallo ja kasvot, sydän ja verisuonet, keskushermosto ja raajat).

Metotreksaatti on ihmisille voimakas teratogeeni, joka suurentaa spontaanien keskenmenojen, sikiön kasvun hidastumisen ja synnynnäisten epämuodostumien riskiä, jos nainen altistuu sille raskauden aikana.

- Spontaaneja keskenmenoja on ilmoitettu esiintyneen 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet pieniannokselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko), kun taas vastaava osuus oli 22,5 % potilaista, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.
- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet pieniannokselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko) raskauden aikana, kun taas vastaava osuus oli noin 4 % elävänä syntyneistä potilailla, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Raskaudenaikaisista metotreksaattialtistuksista annoksilla, jotka ovat yli 30 mg/viikko, ei ole riittävästi tietoa, mutta spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla.

Kun metotreksaattihoito lopetettiin ennen hedelmöitymistä, on ilmoitettu, että raskaudet ovat olleet normaaleja.

Syöpätautien käyttöaiheissa metotreksaattia ei saa antaa raskauden aikana, eikä etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoidon hyötyjä on verrattava tapauskohtaisesti mahdolliseen sikiöön kohdistuvaan riskiin. Jos metotreksaattia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi metotreksaatin käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Metotreksaatti erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imetettävälle lapselle. Imetys on metotreksaattihoiton vasta-aihe (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava ennen hoitoa.

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin, ja se voi heikentää hedelmällisyyttä. Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Useimmissa tapauksissa nämä vaikutukset vaikuttavat olevan korjautuvia, kun hoito lopetetaan. Syöpätautien käyttöaiheissa raskautta suunnittelevia naisia kehoitetaan ottamaan yhteyttä perinnöllisyysneuvontaan, mikäli mahdollista ennen hoidon aloittamista. Miesten on syytä selvittää mahdollisuus sperman talteenotosta ennen hoidon aloittamista, koska metotreksaatti voi olla genotoksinen suurilla annoksilla (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metotreksaatin hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita kuten väsymystä ja huimausta mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleensä haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat annoksen suuruudesta, annostelutiheydestä, antotavasta ja altistusajasta.

Jos haittavaikutuksia ilmenee, annosta on syytä pienentää tai keskeyttää lääkitys ja ryhtyä tarvittaviin korjaaviin hoitotoimenpiteisiin kuten kalsiumfolinaatin antoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metotreksaattihoidon saa aloittaa uudelleen vain erityistä varovaisuutta noudattaen, kun hoidon tarve on arvioitu huolellisesti. Myös mahdollista toksisuuden uusiutumista on seurattava erittäin tarkkaavaisesti.

Vaikkeimpia metotreksaatin aiheuttamia haittavaikutuksia ovat mm. luuydinsuppressio, keuhko-, maksa-, munuais- ja hermotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen shokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Yleisimpiä metotreksaatin haittavaikutuksia ovat gastrointestinaaliset häiriöt (esim. stomatiitti, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja maksa-arvojen poikkeavat tulokset (kohonneet alaniiniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), bilirubiini- ja alkalinen fosfataasi-arvot). Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombositopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti, usein liittyneenä eosinofiliaa, suun haavaumat, ripuli, eksanteema, eryteema, pruritus.

Merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat hematopoieettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset häiriöt.

Potilaille, joilla on nopeasti suurentuva kasvain, metotreksaattihoidon saattaa laukaista tuumorilyysioireyhtymän.

Metotreksaatti aiheuttaa eniten haittavaikutuksia korkeina ja usein toistettuina annoksina, kuten syöpätautien hoidossa. Antineoplastisessa hoidossa luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus ovat metotreksaatin pääasialliset annosta rajoittavat toksiset vaikutukset. Näiden reaktioiden vakavuus määräytyy metotreksaatin annoksen, käyttötavan ja käytön keston perusteella. Limakalvotulehdus ilmaantuu yleensä noin 3–7 päivän kuluessa metotreksaatin antamisesta, leukopenia ja trombositopenia muutamaa päivää myöhemmin. Potilailla, joiden eliminaatiomekanismit eivät ole heikentyneet, luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus paranevat yleensä 14–28 päivän kuluessa.

Seuraavassa metotreksaatin raportoituja haittavaikutuksia jaoteltuna eri elinjärjestelmien mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot	Infektiot	Opportunistiset infektiot	<i>Herpes zoster</i> Sepsis Inaktiivisten kroonisten infektioiden uudelleenaktivoituminen		
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)		Lymfooma ¹		Tuumorilyysioireyhtymä	
Veri ja imukudos	Luuydinlama ² Leukopenia Trombositopenia Anemia	Hematopoieettiset häiriöt	Megaloblastinen anemia	Hypogammaglobulinemia Eosinofilia Lymfoproliferatiiviset sairaudet Lymfadenopatia	

				Neutropenia Aplastinen anemia	
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen reaktio Allergiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	Immunsuppressio	
Umpieritys			<i>Diabetes mellitus</i>		
Psyykkiset haitat			Mielialanvaihtelut Masennus Sekavuus	Unettomuus Psykoosit	
Hermosto	Päänsärky Heiteuimaus Väsymys Uneliaisuus	Kouristukset Enkefalopatia Leuko-enkefalopatia Kiertohuimaus	Hemipareesi Pareesi	Ärtyneisyys Dysartria Afasia Letargia Kipu Lihashyökkäykset Makuuhermojen muutokset (metallin maku) Meningismi Akuutti aseptinen meningiitti Halvaus Aivoturvotus Ohimenevät lievät kognitiiviset toimintahäiriöt Epätavalliset tuntemukset kallossa Parestesia/hypoestesia	Enkefalopatia/ leuko-enkefalopatia
Silmät		Sidekalvotulehdus		Heikentynyt näkö Näön hämäräkohtaus Retinopatia	
Kuulo ja tasapainoelin				Tinnitus	
Sydän			Sydänpussin tamponaatio	Sydänpussin nestekertymä Perikardiitti	
Verisuonisto		Nenäverenvuoto	Vaskuliitti Hypotensio Tromboembolia ³		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Pneumonia Interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti ⁴		Hengenahdistus Astma Interstitiaalinen/keuhkofibroosi Krooninen interstitiaalinen obstruktiivinen keuhkosairaus	Keuhkopussin-tulehdus Kuiva yskä	Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto ⁷

			Pleuraeffuusio Hengityshalvaus <i>Pneumocystis jiroveci</i> - pneumonia		
Ruuansulatus- elimistö ⁵	Stomatiitti Anoreksia Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Dyspepsia Vatsakipu	Ruuansulatus- kanavan haavaumat (myös suun haavaumat) ja verenvuoto Enteriitti Pankreatiitti	Gingiviitti Faryngiitti Mustat veriulostet	Veri- oksennukset Toksinen megakoolon	
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasi- pitoisuudet (ASAT, ALAT) Hepatiitti Kohonneet alkalinen fosfataasi- ja bilirubiiniarvot	Maksakirroosi Seerumin albumiinipitoi- suuden lasku Rasvamaksa	Maksatoksisuus Periportaalin fibroosi	Maksan vajaatoiminta Kroonisen hepatiitin aktivoituminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina Punoittava ihottuma Alopesia Urtikaria Eksanteema	Stevens- Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Valoyliherkkyys Herpetiforminen ihottuma	Akne Depigmentaatio Eryteema multiforme Kivulias psoriaasi- ihottuman vaurio Ihon haavaumat Lisääntynyt pigmentaatio Petekiat Allerginen verisuoni- tulehdus Kynsien irtoaminen	Telangiektasiat Furunkuloosi Ekkymoosit Kynsien pigmentti- muutosten lisääntyminen Akuutti kynsivallin- tulehdus Hikirauhas- tulehdus	Ihon kesiminen/ eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Osteoporoosi	Nivelkipu Lihaskipu Reuma- kyhmyjen lisääntyminen Rasitusmurtuma		Pehmytkudos- nekroosi ⁶ Osteonekroosi ⁶ Leuan osteonekroosi (lymfoprolife- ratiivisista sairauksista johtuva)
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Virtsarakon tulehdus ja haavaumat Virtsaa- mishäiriöt Nefropatia	Oliguria Elektrolyytti- häiriöt Anuria	Atsotemia Hematuria Proteinuria	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät					Keskenmeno Sikiövauriot

haitat					
Sukupuolielimet ja rinnat		Emättimen tulehdus ja haavaumat Viallisten muna- tai siittiösolujen muodostuminen Ohimenevä oligospermia, Hedelmättömyys	Libidon aleneminen Impotenssi Kuukautishäiriöt	Emätinvuoto Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vilunväreet	Kuume, Huonosti paraneva haava		Astenia Turvotus

- 1 voi olla reversiibeli (ks. 4.4)
- 2 erityisesti korkeilla metotreksaattiannoksilla. Luuydinlaman oireita ovat trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, agranulosytoosi, anemia, hypogammaglobulinemia ja verenvuodot. Luuydinlama voi johtaa infektioiden heikentyneeseen vastustuskykyyn ja sepsikseen.
- 3 valtimotromboosi, aivotromboosi, syvä laskimotromboosi, verkkokalvon laskimon tromboosi, laskimontukkotulehdus, keuhkoveritulppa
- 4 voi olla fataali ja usein liittyy eosinofiliaan
- 5 mahalaukuun ja suolistoon liittyvät vakavat haittavaikutukset vaativat usein annoksen pienentämistä. Haavainen suutulehdus ja ripuli vaativat metotreksaattihoidon keskeyttämisen, koska vaarana voi olla haavainen suolitulehdus ja hengenvaarallinen suolen perforaatio.
- 6 lisääntynyt riski sädehoidon aikana.
- 7 on raportoitu käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja siihen liittyvissä käyttöaiheissa.

Psoriaasileesiot voivat pahentua samanaikaisesta metotreksaatti- ja ultraviolettisäteilyaltistuksesta. Säteilydermatiitti ja auringonpolttama voivat uusiutua.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu intratekaalisen annostelun yhteydessä:

- Akuutti kemiallinen lukinkalvontulehdus, joka ilmenee päänsärkynä, selkäkipuna, niskajäykkyytenä ja kuumeena.
- Subakuutti myelopatia, jolle on tyypillistä parapareesit/paraplegia, johon liittyy yksi tai useampia selkäydinhermojuuria.
- Krooninen leukoenkefalopatia, joka ilmenee sekavuutena, ärtyvyytenä, uneliaisuutena, ataksiana, dementiaa, kouristuksina ja koomana. Tila voi olla progressiivinen ja jopa fataali.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä verenmuodostukseen. Intratekaaliseen yliannostukseen

liittyy yleensä päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, kouristuksia ja akuuttia toksista enkefalopatiaa.

Kalsiumfolinaatti neutraloi tehokkaasti metotreksaatin välittömiä hematotoksisia vaikutuksia. Parenteraalinen kalsiumfolinaattihoito tulisi aloittaa tunnin kuluessa metotreksaatin antamisesta. Kalsiumfolinaattiannoksen tulee olla vähintään yhtä suuri kuin potilaan saama metotreksaattiannos.

Yliannostuksen oireet ovat pääasiassa samoja kuin haittavaikutukset, mutta voimakkaampia.

Massiivisen yliannostuksen yhteydessä nesteytys ja virtsan alkalointi ovat tarpeen, jotta estetäisiin metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostuminen munuaistiehyihin. Hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä ei ole todettu olevan vaikutusta metotreksaatin eliminaatioon. Sen sijaan intermittoivalla hemodialyysillä käyttäen ns. ”high-flux”-dialyysilaitteistoa on kuuden potilaan tutkimuksessa saavutettu tehokas metotreksaatin puhdistuma.

Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu on oleellista oikean foliinihappoannoksen ja hoidon keston määrittämisessä. Metotreksaattiyliannostuksen hoito voidaan lopettaa, kun seerumin metotreksaattipitoisuus on alle 5×10^{-8} M (ks. kohta 4.4).

Intratekaalinen yliannostus saattaa vaatia intensiivistä systeemistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA01.

Metotreksaatti (4-amino-10-metyylifoolihappo) on foolihappoantagonisti, joka estää foolihapon pelkistymistä ja kudosten solujen lisääntymistä. Metotreksaatti pääsee soluun pelkistyneiden folaattien aktiivisen kuljetusmekanismin kautta. Folyylipolyglutamaattientsyymin aiheuttaman metotreksaatin polyglutamaation ansiosta lääkeaineen sytotoksinen vaikutusaika solussa pitenee. Metotreksaatti on faasispesifinen aine, jonka pääasiallinen vaikutus kohdistuu solujakautumisen S-vaiheeseen. Se vaikuttaa yleensä tehokkaimmin aktiivisesti lisääntyviin kudoksiin, kuten esimerkiksi pahanlaatuisiin soluihin, luuytimeen, sikiösoluihin, ihon epiteeliin, suun ja suolen limakalvoihin sekä virtsarakon soluihin. Kun pahanlaatuisien solujen proliferaatio on suurempaa kuin useimpien normaalien solujen, metotreksaatti voi hidastaa pahanlaatuisien solujen lisääntymistä aiheuttamatta kuitenkaan peruuttamatonta vahinkoa normaalille kudokselle.

Kalsiumfolinaatti on foliinihappo, jota käytetään suojaamaan normaaleja soluja metotreksaatin toksisilta vaikutuksilta. Kalsiumfolinaatti pääsee soluun spesifisen kuljetusmekanismin kautta, muuttuu solussa aktiiviseksi folaateiksi ja kumoo metotreksaatin aiheuttaman DNA:n ja RNA:n prekursorisynteesin eston.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Metotreksaatti absorboituu yleensä täydellisesti parenteraalisen annostuksen jälkeen.

Intramuskulaarisen annostuksen jälkeen metotreksaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 30-60 minuutissa.

Jakautuminen

Noin puolet imeytyneestä metotreksaatista sitoutuu reversiibelisti seerumin proteiiniin, mutta jakautuu helposti kudoksiin. Toistuvat päivittäiset annokset aikaansaavat pysyvämmän metotreksaattipitoisuuden seerumissa ja jonkinasteista metotreksaatin retentiota, joka saattaa aiheuttaa lääkeaineen kertymistä kudoksiin. Vaikuttaa siltä, että maksasoluihin jää lääkeainetta jonkin verran jopa yhden terapeutin kerta-annoksen jälkeen. Metotreksaatti ei penetroidu aivo-selkäydinnesteeseen, kun terapeutisia määriä käytetään oraalisesti tai parenteraalisesti annosteltuna.

Kuitenkin hyvin suurilla metotreksaattiannoksilla ($> 500 \text{ mg/m}^2$) voidaan saada aikaan solutoksinen pitoisuus ($> 10^{-7} \text{ M}$) myös aivoselkäydin-nesteessä. Jos tarvitaan korkeita lääkeainepitoisuuksia, metotreksaatti on annosteltava intratekaalisesti.

Eliminaatio

Eliminaatio on kolmivaiheinen. Ensimmäisessä vaiheessa metotreksaatti jakautuu elimistöön, toisessa munuaiseritykseen ja kolmannessa enterohepaattiseen kiertoon. Eritys tapahtuu pääasiallisesti munuaisten kautta. Noin 41 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa, 90 % 24 tunnin kuluessa.

Pienen annoksen jälkeen puoliintumisaika on noin 3-10 tuntia ja suuren annoksen jälkeen puoliintumisaika on noin 8-15 tuntia. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, metotreksaattipitoisuus seerumissa ja kudoksissa saattaa kohota nopeasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metotreksaatti on embryotoksinen aine, joka aiheuttaa keskenmenoja ja sikiövaurioita sekä eläimillä että ihmisillä. Sen on myös raportoitu aiheuttavan fertiilitietin heikkenemistä, oligospermiaa ja kuukautishäiriöitä hoidon aikana sekä jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeen.

Hiiressä, rotilla ja koirilla tehdyissä kroonisissa toksisuuskokeissa on metotreksaatin osoitettu aiheuttavan toksisia vaikutuksia kuten ruuansulatuskanavan vaurioita, myelosuppressiota ja maksatoksisuutta. Eläinkokeissa on osoitettu, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja on alkio- ja sikiötoksinen. Teratogeenisiä vaikutuksia on osoitettu neljässä eläinlajissa (rotat, hiiret, kaniinit, kissat). Rhesus-apinoilla epämuodostumia ei todettu. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. On olemassa näyttöä siitä, että metotreksaatti aiheuttaisi kromosomivaurioita eläinsoluissa ja ihmisen luuydinsoluissa, mutta näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Jyrsijöillä suoritetut karsinogeenisyystutkimukset eivät ole osoittaneet, että kasvainten esiintyvyys lisääntyisi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metotreksaattiliuoksia on syytä varoa yhdistämästä muiden sytostaattiliuosten kanssa mahdollisen yhteensopimattomuuden vuoksi.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot:
2,5 mg/ml: 18 kuukautta
25 mg/ml: 24 kuukautta

Injektiopullon avaamisen jälkeen: Käytä välittömästi avaamisen jälkeen.

Käyttövalmis infuusioliuos: 12 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu infuusioliuos säilyy huoneenlämmössä (15-25 °C) 12 tuntia.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

2,5 mg/ml:

5 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), bromibutyylikumitulppa, 10 x 2 ml (5 mg).

10 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), bromibutyylikumitulppa, 10 x 8 ml (20 mg).

25 mg/ml:

8 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), bromibutyylikumitulppa, 10 x 2 ml (50 mg).

10 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), bromibutyylikumitulppa, 1 x 8 ml (200 mg).

24 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi) bromibutyylikumitulppa, 1 x 20 ml (500 mg).

250 ml:n injektiopullo (tyyppi I lasi), bromibutyylikumitulppa, 1 x 200 ml (5 g).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytostaatteja sisältävien aineiden käsittelyssä on noudatettava sytostaattien käytöstä annettuja ohjeita.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä metotreksaattia.

Vanhempia, hoitajia ja potilaita on neuvottava säilyttämään metotreksaatti poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukittavassa kaapissa.

Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Jokaisen metotreksaattia käsittelevän tulee pestä kädet annoksen antamisen jälkeen. Altistumisriskin välttämiseksi vanhempien ja hoitajien tulee käyttää kertakäyttökäsineitä metotreksaattia käsitellessään.

Metotreksaatin joutumista iholle tai limakalvolle on vältettävä. Mikäli metotreksaattia joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä.

Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

Injektiopullo avaamisen jälkeen:

Vain kertakäyttöön, koska injektionesteet eivät sisällä säilytysaineita. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Infuusioliuos:

Suurina annoksina metotreksaatti annetaan iv-infuusiona, jolloin Trexan injektioneste voidaan sekoittaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen tai 5 % glukoosiliuokseen.

Käyttökuntoon saatettu infuusioliuos säilyy huoneenlämmössä (15-25 °C) 12 tuntia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä solunsalpaajia koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg/ml: 8844
25 mg/ml: 8845

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.9.1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.7.2020