

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 100 mg metotreksaattia.

Yksi injektiopullo, jossa on 5 ml konsentraattia, sisältää 500 mg metotreksaattia.

Yksi injektiopullo, jossa on 10 ml konsentraattia, sisältää 1000 mg metotreksaattia.

Yksi injektiopullo, jossa on 50 ml konsentraattia, sisältää 5000 mg metotreksaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää 0,43 mmol (9,7 mg) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, tummankeltainen liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Methotrexat Ebewe on tarkoitettu eri syöpätautien, esim. akuutin lymfaattisen leukemian (ALL), rintasyövän ja osteosarkooman hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattihoidon aloittaa tai sen aloittamista valvoo aina lääkäri, jolla on laaja kokemus solunsalpaajahoidoista.

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml annetaan laskimonsisäisesti.

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml infuusiokonsentraatti ei sovi annettavaksi intratekaalisesti, lihakseen tai valtimeen, koska valmistetta tulisi laimentaa erittäin voimakkaasti näitä antoreittejä varten. Näitä antoreittejä varten tulee käyttää jotakin toista valmistetta, jota on saatavilla pienempänä vahvuutena.

Suuriannoksinen hoito:

Metotreksaattia voidaan käyttää tiettyjen syöpätautien hoitoon hyvin suurina annoksina (> 1 g). Suuriannoksista metotreksaattia on käytetty onnistuneesti ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa akuutin lymfaattisen leukemian, osteogeenisen sarkooman ja tiettyjen kiinteiden kasvainten hoitoon. Suuriannoksinen hoito annetaan yleensä 24 tuntia kestäväenä infuusiona.

Annos lasketaan yleensä kehon pinta-alan perusteella (m²).

Jos metotreksaattia annetaan yli 500 mg/m² annoksina, on käytettävä kalsiumfolinaattisuoja. Sitä on harkittava myös 100–500 mg/m² annoksia käytettäessä.

Ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos on tavanomaisesti 15 mg (6–12 mg/m²), ja se annetaan 12–24 tuntia (viimeistään 24 tuntia) metotreksaatti-infuusion aloittamisen jälkeen. Sama annos toistetaan 6 tunnin välein yhteensä 72 tunnin ajan. Useiden parenteraalisten annosten jälkeen voidaan siirtyä suun kautta annettavaan lääkemuotoon.

Metotreksaatin jäännöspitoisuus mitataan 48 tuntia metotreksaatti-infuusion aloittamisen jälkeen. Jos metotreksaatin jäännöspitoisuus on > 0,5 mikromol/l, suojalääkitystä tulee ehkä tehostaa.

Kalsiumfolinaatin antamisen lisäksi metotreksaatin nopea eliminaatio on varmistettava seuraavin keinoin:

- runsaan diureesin ylläpito (riittävä nesteytys)
- virtsan alkalisointi (esim. 8,4 % natriumbikarbonaatilla)

Munuaistoimintaa on seurattava päivittäisillä seerumin kreatiniinimittauksilla.

Tarkemmat tiedot, ks. kalsiumfolinaatin valmisteyhteenvedo.

Jos potilaalla esiintyy leukopenian merkkejä, metotreksaattihoito on hyvä tauottaa.

Seuraavat hoitosuunnitelmat on tarkoitettu vain esimerkeiksi.

Akuutti lymfaattinen leukemia:

- 3,3 mg/m² yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa kerran vuorokaudessa 4–6 viikon ajan.
- 2,5 mg/kg kahden viikon välein
- 30 mg/m² viikossa ylläpitohoitona.
- Suuriannoksinen hoito, 1–12 g/m² (laskimoon 1–6 tunnin kuluessa), toistetaan 1–3 viikon välein.
- 20 mg/m² yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa kerran viikossa.

Lapset:

- Korkeintaan 8 000 mg/m² annoksia on annettu sekventiaalisesti laskimoon remission vahvistamiseen ja ylläpitohoitoon. Tämän jälkeen on annettu foliinihappoa. Peroraalista hoitoa korkeintaan 20 mg/m² annoksilla viikossa käytetään ylläpitohoitona yhdessä laskimoon annettavan hoidon ja intratekaalisen keskushermostopofylaksin kanssa (ks. alla).

Aikuiset:

- Ylläpito-hoidossa metotreksaattia käytetään yleensä yhdessä sekventiaalisen POMP-yhdistelmän ja intratekaalisen keskushermostopofylaksin kanssa (ks. alla). Relapsin yhteydessä voidaan kokeilla suuriannoksista metotreksaattia.

Rintasyöpä:

- 40 mg/m² i.v. yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa päivänä 1 tai päivinä 1 ja 3 tai päivinä 1 ja 8 tai 3 kertaa vuodessa.
- Metotreksaattia käytetään CMF-hoidossa, jossa metotreksaattiannos on yleensä 40 mg laskimoon päivinä 1 ja 8. Hoito toistetaan 3 viikon välein.

Osteosarkooma:

Tehokkaaseen yhdistelmähoitoon tarvitaan useita sytotoksisia syöpälääkkeitä. Suuriannoksisen metotreksaatin ja suojalääkkeenä käytettävän kalsiumfolinaatin lisäksi voidaan antaa doksorubisiinia, sisplatiinia ja bleomysiinin, syklofosamidin ja daktinomysiinin yhdistelmää (BCD). Suuriannoksisen metotreksaattihoito aloitusannos on 12 g/m². Jos tällä annoksella ei saavuteta 10⁻³ mol/l suuruisia seerumin huippupitoisuuksia infuusion lopussa, annosta voidaan suurentaa 15 g/m² asti seuraavien hoitojen yhteydessä. Jos potilas oksentaa tai ei siedä peroraalista hoitoa, annetaan kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Metotreksaatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Annosta tulee muuttaa seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annettava %-osuus annoksesta
> 50	100 %
20–50	50 %
< 20	Metotreksaattia ei pidä käyttää.

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Metotreksaattia tulee käyttää hyvin varoen (jos lainkaan) potilailla, joilla on parhaillaan tai anamneesissa huomattava maksan vajaatoiminta, etenkin, jos vajaatoiminta on alkoholiperäistä.

Iäkkäät

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäillä potilailla, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä.

4.3 Vasta-aiheet

Metotreksaattia ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys metotreksaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikeat ja/tai aiemmin alkaneet aktiiviset infektiot
- stomatiitti, ruoansulatuskanavan haavaumat
- merkittävä maksan vajaatoiminta
- merkittävä munuaisten vajaatoiminta
- hematopoeettisen järjestelmän toimintahäiriö (esim. hoitoa edeltävän sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen)
- immuunipuutos
- suurentunut alkoholin kulutus
- imetys (ks. kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävällä rokotteella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitoa saa antaa vain sellainen lääkäri, jolla on kokemusta kasvainten hoidosta ja riittävästi kokemusta metotreksaattihoidosta.

Toksisuus

Metotreksaattihoidon aikaisten vaikeiden toksisten reaktioiden (jotka saattavat johtaa kuolemaan) mahdollisuuden takia potilaita on seurattava tarkasti, jotta myrkytyksen oireet voidaan havaita nopeasti.

Potilaille on kerrottava mahdollisista metotreksaattihoitoon liittyvistä hyödyistä ja riskeistä (mukaan lukien toksisuuden varhaiset merkit ja oireet). Heitä on myös neuvottava kääntymään välittömästi lääkärin puoleen, jos heillä ilmenee myrkytysoireita, ja että myrkytysoireita on seurattava myös myöhemmin (mukaan lukien säännölliset laboratoriotulokset).

Metotreksaattihoidon keskeyttäminen ei aina johda haittavaikutusten täydelliseen häviämiseen.

Metotreksaattihoidon edellytys on, että seerumin metotreksaattipitoisuus pystytään määrittämään.

Metotreksaatti eliminoiduu hitaasti, jos potilaalla on **kehon ontelossa** ("kolmas tila") **patologinen nestekertymä**, kuten askites tai pleuraeffuusioita. Tämä johtaa pidempään eliminaation puoliintumisaikaan plasmassa ja odottamattomaan toksisuuteen. Neste on poistettava ennen metotreksaattihoidon aloittamista, jos mahdollista, punktoimalla.

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalle ilmaantuu **ulseratiivinen stomatiitti** tai **ripuli**, **verioksennuksia**, **mustia ulosteita** tai **veriulosteita**, hoito on keskeytettävä, sillä muuten seurauksena saattaa olla suolen perforaatiosta johtuva hemorraginen enteriitti ja kuolema.

Veri ja imukudos

Metotreksaatti voi lamata **hematopoeesia**, mikä voi aiheuttaa anemiaa, aplastista anemiaa, pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja/tai trombosytopeniaa.

Näiden henkeä uhkaavien komplikaatioiden ensimerkkejä voivat olla kuume, kurkkukipu, suun limakalvon haavaumat, influenssan kaltaiset vaivat, voimakas uupumus, nenäverenvuoto ja ihon verenvuoto.

Syöpäsairauksien hoitoon käytettävää metotreksaattihoitoa tulee jatkaa vain, jos mahdollinen hyöty ylittää vaikean myelosuppression riskin.

Etenkin geriatristen potilaiden pitkäaikaishoidossa on ilmoitettu **megaloblastista anemiaa**.

Kumulatiivista myelotoksisuutta aiheuttavien lääkevalmisteiden käytön sekä **sädehoidon (ml. luuytimen kohdistuvan) jälkeen** on otettava huomioon luuydinreservin heikentyminen. Tämä voi johtaa luuytimen lisääntyneeseen herkyyteen metotreksaatille ja hematopoeettisen järjestelmän suppression lisääntymiseen.

Pidempiaikaisen metotreksaattihoidon yhteydessä on tehtävä tarvittaessa luuydinbiopsioita.

Jos potilaalla on **akuutti lymfaattinen leukemia**, metotreksaatti voi aiheuttaa vasemmanpuoleista ylävatsakipua (leukemiasolujen tuhoutumisesta johtuva pernan kapselin tulehdus).

Maksatoiminta

Mahdollisen **maksatoksisen** vaikutuksen takia metotreksaattihoidon aikana on suositeltavaa olla käyttämättä muita maksatoksisia lääkevalmisteita tai maksatoksina pidettyjä lääkevalmisteita ja pidättäytyä alkoholista tai minimoida alkoholin käyttö.

Metotreksaatti voi aiheuttaa akuutin **hepatiitin** ja kroonisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan **maksatoksisuuden** (fibroosi ja kirroosi); yleensä vain pitkäaikaisen käytön jälkeen. Akuuttia maksaentsyymiarvojen suurenemista on havaittu yleisesti. Tämä on yleensä ohimenevää ja oireetonta eikä ole myöhemmän maksasairauden esiaste.

Metotreksaatti on indusoinut **hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoitumista ja hepatiitti C -infektion pahenemista**, joka johti joissain tapauksissa kuolemaan. Osassa tapauksista hepatiitti B:n aktivoitui uudelleen metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla on anamneesissa hepatiitti B- tai C-infektio, aiemman maksasairauden kliininen arviointi on toteutettava kliinillä tutkimuksilla ja laboratoriotesteillä. Tämän seurauksena metotreksaattihoido voi osoittautua sopimattomaksi osalle potilaista.

Jos potilaalla on jokin **inaktiivinen, krooninen infektio**, kuten vyöruusu tai tuberkuloosi, mahdollisen aktivoitumisen varalta on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Yleisesti ottaen on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on **insuliiniriippuvainen diabetes**, sillä metotreksaattihoidon aikana on kehittynyt yksittäistapauksissa maksakirroosi ilman intermittoivaa transaminaasiarvojen suurenemista.

Munuaistoiminta

Jos potilaalla on **munuaisten vajaatoiminta**, metotreksaattihoido saa antaa vain erityistä varovaisuutta noudattaen ja pieninä annoksina, sillä kyseisillä potilailla metotreksaatti eliminoituu hitaammin (ks. kohta 4.2).

Metotreksaattihoido voi heikentää munuaistoimintaa ja suurentaa tiettyjä laboratorioarvoja (kreatiniini, urea, seerumin virtsahappo), mikä voi johtaa **akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan** ja oliguriaan/anuriaan. Tämä johtuu todennäköisesti metotreksaatin ja sen metaboliittien sakkautumisesta munuaistubuluksiin.

Nestehukkaan johtavat tilat, kuten oksentelu, ripuli ja stomatiitti, voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta aineen pitoisuuden suurenemisen johdosta. Näissä tapauksissa on ryhdyttävä tukitoimiin ja metotreksaatin käyttö on keskeytettävä, kunnes oireet poistuvat.

Hermosto

Leukoencefalopatiaa on ilmoitettu laskimoon annettavan metotreksaatin käytön jälkeen **aiempaa kallon sädehoitoa saaneilla potilailla**. Kroonista leukoencefalopatiaa on esiintynyt myös potilailla, jotka ovat saaneet toistuvasti suuriannoksista metotreksaattihoido ja kalsiumfolinaattisuojausta ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin kallon sädehoitoa. On näyttöä siitä, että kallon sädehoidon ja intratekaalisen metotreksaatin samanaikainen käyttö suurentaa leukoencefalopatian ilmaantuvuutta (ks. myös kohta 4.8).

Leukoencefalopatiaa on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet peroraalista metotreksaattia.

Metotreksaatin **intratekaalisen annon** jälkeen potilaita on seurattava neurotoksisuuden merkkien varalta (keskushermostovaurio, aivokalvoärtsyty, ohimenevä tai pysyvä paralyysi, enkefalopatia).

Vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat päänsärystä paralyysiin, koomaan ja aivohalvauksen kaltaisiin episodeihin, on havaittu lähinnä nuorilla ja nuorilla aikuisilla, jotka ovat saaneet metotreksaattia **intratekaalisesti yhdessä laskimoon annettavan sytarabiinin kanssa**.

Suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana on havaittu ohimenevää akuuttia neurologista oireyhtymää, joka voi ilmetä mm. poikkeavana käyttäytymisenä, fokaalisina sensomotorisina oireina (ml. ohimenevä sokeutuminen) ja poikkeavina heijasteina. Tarkkaa syytä ei tunneta.

Keuhkotoiminta

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan **keuhkotoiminta on heikentynyt**.

Keuhkokomplikaatiot, pleuraeffuusio, alveoliitti tai pneumoniitti, joiden oireita voivat olla esim. kuiva yskä, kuume, yleinen sairautentunne, yskä, rintakehäkipu, hengenahdistus, hypoksemia ja keuhkokuvassa näkyvät infiltraatit tai ei-spesifinen keuhkokuume metotreksaattihoidon aikana, voivat olla merkkejä mahdollisesti vaarallisesta vauriosta, joka voi johtaa kuolemaan. Keuhkobiopsia tuotti erilaisia löydöksiä (esim. interstitiaalinen edeema, mononukleaariset infiltraatit tai ei-kaseoiva granulooma). Jos näitä komplikaatioita epäillään, metotreksaattihoidon tulee lopettaa heti ja potilas on tutkittava huolellisesti, mm. infektioiden ja kasvainten pois sulkemiseksi. Metotreksaatin aiheuttamia keuhkoteiteja voi esiintyä akuutisti milloin tahansa hoidon aikana. Ne eivät ole aina täysin korjautuvia, ja niitä on ilmoitettu jo pienillä annoksilla (7,5 mg/viikko).

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

Iho ja ihonalainen kudos

Vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita **ihoreaktioita**, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymää), on ilmoitettu metotreksaattikerta-annoksen tai jatkuvan annon jälkeen.

UV-säteily voi pahentaa psoriaattisia leesioita metotreksaatin samanaikaisen käytön aikana. Säteilyn aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttamat voivat uusiutua metotreksaattihoidon aikana (nk. palautumareaktio).

Immuunijärjestelmä

Metotreksaattihoidon aikana voi ilmetä **opportunisti-infektioita**, mukaan lukien *pneumocystis jirovecii*n aiheuttamaa keuhkokuumetta, joka voi johtaa kuolemaan. Jos potilaalla on keuhko-oireita, *pneumocystis-jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume on otettava huomioon.

Metotreksaatti saattaa vaikuttaa immuunijärjestelmään, joten se voi vääristää rokotetestiä ja muiden kokeiden tuloksia (immuunireaktion mittauksia). Rokotteiden teho voi heikentyä metotreksaattihoidon aikana.

Suurentuneen infektoriskin takia potilasta ei tule rokottaa **elävällä rokotteella** metotreksaattihoidon aikana.

Kasvaimet

Jos potilaalla on nopeasti kasvava kasvain, metotreksaatti, kuten muutkin solunsalpaajat, voi indusoida **tuumorilyysioireyhtymän**. Asianmukaisilla tukitoimilla ja farmakologisilla toimilla voidaan estää tai vähentää kyseisiä komplikaatioita.

Pieniannoksista metotreksaattihoidosta saavilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisia **pahanlaatuisia lymfoomia**. Joissain tapauksissa lymfoomat korjautuivat metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. Jos lymfoomia ilmenee, ensin on lopetettava metotreksaattihoidon. Vain jos tämä ei johda lymfooman häviämiseen, aloitetaan asianmukainen hoito. Uudemmassa tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että metotreksaattihoidon suurentaisi lymfoomien ilmaantuvuutta.

Suuriannoksisen hoidon käyttöä muussa kuin hyväksytyissä kasvaimiin liittyvissä käyttöaiheissa tutkitaan; terapeuttista hyötyä ei ole osoitettu.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Sädehoito metotreksaatin käytön aikana voi suurentaa pehmytkudos- tai luukuolion riskiä.

Foolihappolisä

Folaatinpuutos voi lisätä metotreksaatin toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Suosittelut seurantatutkimukset ja turvatoimet

Seuraavat tutkimukset on tehtävä **ennen hoitoa**: täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, maksaentsyymit (ALAT, ASAT, AFOS), bilirubiini, seerumin albumiini, munuaisten retentiokoe (tarvittaessa myös kreatiniinipuhdistuma), hepatiittiserologia (A, B, C), tarvittaessa tuberkuloosin pois sulkeminen sekä keuhkokuva. Keuhkojen

toimintakokeista saattaa olla hyötyä, jos epäillään keuhkosairautta (esim. interstitiaalista pneumoniaa) tai jos relevantit viitearvot ovat saatavilla ensimmäiseltä tutkimuskerralta.

Seerumin metotreksaattipitoisuuden säännöllinen **seuranta** on tarpeen käytetystä annoksesta tai hoito-ohjelmasta riippuen, etenkin suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana ja jälkeen (ks. myös kohta 4.9). Näin metotreksaattihoitoon liittyyä toksiisuutta ja mahdollista kuolleisuutta voidaan vähentää huomattavasti.

Jos potilaalla on pleuraeffuusio, askites, ruoansulatuskanavan okklusio, nestehukka, alentunut virtsan pH tai munuaisten vajaatoiminta tai anamneesissa sisplatiinihoito, potilaalla on erityinen metotreksaattipitoisuuksien suurentumisen tai metotreksaattipitoisuuksien viivästyneen pienentymisen riski. Kyseisiä potilaita on seurattava erityisen tarkasti.

Osalla potilaista metotreksaatin eliminaatio saattaa hidastua, vaikka mainittuja havaittavia syitä ei olisikaan. Tällaiset potilaat on tärkeää tunnistaa 48 tunnin kuluessa hoidon jälkeen, sillä muuten metotreksaatin toksisuus ei välttämättä korjaudu.

Kalsiumfolinaattisuojausta on käytettävä metotreksaattihoidon jälkeen alkaen annoksesta 100 mg/m². Metotreksaattiannoksen koosta ja infuusion kestosta riippuen tarvitaan erilaisia kalsiumfolinaattiannoksia normaalin kudosaineenvaihdunnan suojaamiseksi vaikeilta toksisilta haittavaikutuksilta.

Riittävä kalsiumfolinaattisuojaus on aloitettava 42–48 tunnin kuluessa metotreksaattihoidon jälkeen. Metotreksaattipitoisuudet on tutkittava vähintään 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua ja seurantaa on jatkettava tarvittaessa kalsiumfolinaattisuojauksen jatkamisen keston määrittämiseksi.

Verenkuvaa, mukaan lukien trombosyytti- ja leukosyyttiarvoja, **on seurattava jatkuvasti** metotreksaattihoidon aikana (päivittäin – kerran viikossa).

Ennen suuriannoksista metotreksaattia sisältävän yhdistelmähoidon aloittamista leukosyytti- ja trombosyyttiarvojen on oltava asiaankuuluvassa hoitoprotokollassa ilmoitetun minimirajan yläpuolella (leukosyytit 1 000–1 500/mikrol, trombosyytit 50 000–100 000/mikrol).

Verenkierron leukosyyttien, neutrofiilien ja trombosyyttien nadiiri saavutetaan yleensä 5–13 vrk kuluttua metotreksaatin annosta laskimoon (palautuminen 14–28 vrk kuluessa). Leukosyytti- ja neutrofiiliarvoissa voi tapahtua ajoittain kaksi notkahdusta; ensimmäinen nadiiri 4–7 vrk kuluttua ja toinen 12–21 vrk kuluttua, minkä jälkeen arvot korjautuvat.

Maksan ja munuaisten toimintakokeet sekä **virtsa-analyysi** on tehtävä säännöllisin väliajoin.

Transaminaasiarvojen ohimenevä **suurenemista** 2–3-kertaisiksi havaitaan 13–20 %:lla metotreksaattihoitoa saaneista potilaista. Tämä ei yleensä vaadi hoidon muuttamista. Pitkittyneet maksaentsyymiarvojen poikkeavuudet ja/tai seerumin albumiiniarvon pieneneminen voivat kuitenkin olla merkkejä vaikeasta maksatoksisuudesta. Jos suurentuneet maksaentsyymiarvot pitkittyvät, on ensin harkittava annoksen pienentämistä ja sitten hoidon keskeyttämistä. Jos potilaalla on pidempiaikainen maksan toimintahäiriö, metotreksaattihoito on lopetettava joka tapauksessa. Entsyymeihin perustuvalla diagnostiikalla ei ole mahdollista ennustaa luotettavasti morfologisesti havaittavan maksatoksisuuden kehittymistä, vaikka transaminaasiarvot olisivatkin normaalit, maksafibroosi olisi vain histologisesti tunnistettavissa tai harvinaisemmissa tapauksissa, kun potilaalla saattaa olla myös maksakirroosi.

Kreatiniini-, urea- ja elektrolyyttiarvojen seuranta suositellaan päivinä 2 ja 3, etenkin suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana, jotta alkava metotreksaatin eliminaatiohäiriö voidaan todeta varhain.

Jos on näyttöä **munuaisten vajaatoiminnasta** (esim. edeltävän metotreksaattihoidon voimakkaat haittavaikutukset tai virtsatieobstruktio), kreatiinipuhdistuma on määritettävä. Suuriannoksista metotreksaattihoitoa saa käyttää vain, jos kreatiniiniarvo on viitealueella.

Jos kreatiniiniarvo on suurentunut, annosta on pienennettävä. Jos seerumin kreatiniiniarvo on yli 2 mg/dl, metotreksaattihoitoa ei saa antaa. Jos potilas on munuaistoiminnaltaan rajatapaus (esim. iäkkäämpi potilas), seurannan on oltava tarkkaa. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka saavat lisälääkkeitä, jotka voivat heikentää

metotreksaatin eliminaatiota, aiheuttaa munuaistoksisuutta (esim. ei-steroidaaliset reumalääkkeet) tai johtaa hematopoieettisiin häiriöihin.

Virtsaneritystä ja virtsan pH-arvoa on seurattava metotreksaatti-infuusion aikana. Munuaistoksisuuden ja munuaisten vajaatoiminnan ehkäisemiseksi **riittävä nesteytys laskimoon ja virtsan alkalisointi** (virtsan pH \geq 7) on välttämätöntä suuriannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä.

Suuontelo ja nielu on tutkittava päivittäin limakalvomuutosten varalta.

Potilasta **on seurattava erityisen tarkasti** ennen intensiivistä sädehoitoa, jos potilaan yleistila on heikentynyt tai jos potilas on nuori tai iäkäs.

Tiheämpi seuranta voi olla tarpeen hoidon aloituksen tai annoksen muuttamisen yhteydessä tai vaiheessa, jonka aikana metotreksaattipitoisuuksien suurentumisen riski on kohonnut (esim. nestehukka, munuaisten vajaatoiminta, samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kuten ei-steroidaalisten reumalääkkeiden lisäannokset tai annoksen suurentaminen).

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa käytön aikana spermatogeneesiin ja oogeneesiin, ja sen on ilmoitettu heikentäneen hedelmällisyyttä ja aiheuttaneen oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa ihmisellä hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon päättymisen jälkeen. Nämä vaikutukset tosin näyttävät korjautuvan hoidon päätyttyä.

Teratogeenisuus – Lisääntymiseen liittyvät riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisellä alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiöpämuodostumia. Lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin liittyvästä riskistä onkin keskusteltava naisten kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6). Muissa kuin onkologisissa käyttöaiheissa raskaus on poissuljettava ennen Methotrexat Ebewe -hoidon aloitusta. Jos hoitoa annetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, tehokasta ehkäisyä on käytettävä koko hoidon ajan ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

Ehkäisyneuvoja miehille, ks. kohta 4.6.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lasten metotreksaattihoidon aikana on noudatettava erityistä varovaisuutta. Hoidossa on noudatettava lapsia koskevia hoitoprotokollia.

Akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) sairastavilla pediatriisilla potilailla voi esiintyä vaikeaa neurotoksisuutta, kun metotreksaattia annetaan laskimoon (1 g/m²). Tämä ilmenee yleensä yleistyneenä tai paikallisalkuisena epileptisenä kohtauksena. Leukoencefalopatiaa ja/tai mikroangiopaattista kalkkeutumista on havaittu yleensä oireisilla potilailla diagnostisissa kuvantamistutkimuksissa.

Käyttö iäkkäille

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös iäkkäillä potilailla. Potilaita on tutkittava tiheästi toksisuuden varhaisten merkkien varalta. Ks. myös kohta 4.2, Iäkkäät.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,43 mmol (tai 9,7 mg) natriumia millilitraa kohden.

Tämä lääkevalmiste sisältää 48,5 mg natriumia per 5 ml injektiopullo, joka vastaa 2,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 97 mg natriumia per 10 ml injektiopullo, joka vastaa 4,85 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 485 mg natriumia per 50 ml injektiopullo, joka vastaa 24,25 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Methotrexat Ebewe 50 ml injektiopullon katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä on otettava huomioon etenkin, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

L-asparaginaasi antagonisoi metotreksaatin vaikutuksia metotreksaatin samanaikaisen annon aikana.

Kolestyramiini voi lisätä muuta kuin munuaisteitse tapahtuvaa metotreksaatin eliminaatiota häiritsemällä enterohepaattista kiertoa.

Punasolukonsentraattien ja metotreksaatin samanaikainen anto edellyttää potilaan erityisseurantaa. Jos potilas saa verensiirtoja 24 tunnin metotreksaatti-infusioiden jälkeen, toksisuus voi lisääntyä seerumin suurten metotreksaattipitoisuuksien pitkittymisen takia.

Folaatinpuutosta aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikainen käyttö voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä varovaisuutta on siis noudatettava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on entuudestaan foolihapon puutos.

Foolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden tai **foolihappoa tai foolihappojohdannaisia sisältävien vitamiinivalmisteiden** samanaikainen anto voi toisaalta heikentää metotreksaatin tehoa. **Suuriannoksinen kalsiumfolinaatti** voi heikentää intratekaalisesti annetun metotreksaatin tehoa.

Säännöllinen alkoholin käyttö ja muiden maksatoksisien lääkevalmisteiden (esim. atsatiopriini, leflunomidi, retinoidit ja sulfasalatsiini) käyttö voivat lisätä metotreksaattiin liittyvää **maksatoksisuutta**. Muitakin maksatoksisia lääkevalmisteita käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti. Alkoholin käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana.

Kortikosteroidit ovat johtaneet yksittäistapauksissa disseminoituneeseen vyöruusuun potilailla, joilla on ollut vyöruusu tai postherpeettinen neuralgia ja jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti metotreksaattia.

Metotreksaatin ja **leflunomidin** samanaikainen käyttö voi suurentaa pansytopenian riskiä.

Merkaptopuriiniin ja metotreksaatin samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman merkaptopuriinipitoisuutta. Tämän takia annostusta on ehkä muutettava samanaikaisen käytön aikana.

Tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä (DMARD-lääkkeitä) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ei saa antaa ennen *suuriannoksista metotreksaattihoidoa* eikä hoidon aikana. NSAID-lääkkeiden ja suuriannoksinen metotreksaatin samanaikainen anto on johtanut suurentuneisiin ja pitkittyneisiin metotreksaattipitoisuuksiin seerumissa, mikä on johtanut kuolemaan vaikean hematologisen (luuydinlama ja aplastinen anemia) ja ruoansulatuskanavan toksisuuden takia.

Eläintutkimuksessa NSAID-lääkkeet, myös salisyylihappo, hidastivat tubulusten kautta tapahtuvaa metotreksaatin eliminaatiota ja lisäsivät sen toksisuutta suurentuneiden metotreksaattipitoisuuksien takia. Tästä syystä NSAID-lääkkeitä ja *pieniannoksista metotreksaattia* saa käyttää samanaikaisesti vain varovaisuutta noudattaen.

Jos potilaalla on riskitekijöitä, esim. jos potilas on munuaistoiminnaltaan rajatapaus, NSAID-lääkkeiden ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Metotreksaatin ja DMARD-lääkkeiden (esim. kultasuolat, penisillamiini, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini, atsatiopriini, siklosporiini) samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu, eikä metotreksaatin toksisuuden lisääntymistä voida sulkea pois.

Suun kautta otettavat antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja absorboitumattomat laajakirjoiset antibiootit, voivat vähentää metotreksaatin imeytymistä suolesta tai vaikuttaa enterohepaattiseen kiertoon häiritsemällä suolistoflooran tasapainoa tai lamaamalla metotreksaatin bakteerimetaboliaa.

Penisilliinit ja sulfonamidit voivat yksittäistapauksissa vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä voi aiheuttaa seerumin metotreksaattipitoisuuksien suurenemista ja siten myös hematologisia ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Siprofloksasiini vähentää munuaistubulusten kautta tapahtuvaa eliminaatiota, minkä takia metotreksaatin ja siprofloksasiinin samanaikaista käyttöä on seurattava tarkasti.

Plasman **fenytoiini**pitoisuuden pienenemistä on havaittu akuuttia lymfosyyttistä leukemiaa sairastavilla potilailla induktiohoidon aikana, kun induktiohoito sisälsi prednisonin, vinkristiinin ja 6-merkaptopuriinin lisäksi suuriannoksista metotreksaattia ja kalsiumfolinaattisuojausta.

Pyrimetamiini tai **trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä** yhdessä metotreksaatin kanssa voi aiheuttaa pansytopeniaa, mikä johtuu todennäköisesti kyseisten aineiden ja metotreksaatin aiheuttamasta dihydrofoolihapporeduktaasin additiivisesta estosta (sulfonamidien ja metotreksaatin yhteisvaikutukset, ks. edellä).

Prokarbatsiinin anto suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Protonipumpun estäjien (omepratsoli, pantopratsoli, lansopratsoli) samanaikainen anto voi johtaa munuaisten kautta tapahtuvan metotreksaatin eliminaation hidastumiseen tai estymiseen ja täten annoksen epäsuoraan suurenemiseen.

Protonipumpun estäjien ja suuriannoksisen metotreksaatin samanaikaista käyttöä on täten vältettävä, etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Intratekaalisen metotreksaatin ja intravenoosisen sytarabiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa vaikeiden neurologisten haittavaikutusten riskiä (vaihtelevat päänsärystä paralyysiin, koomaan ja aivohalvauksen kaltaisiin episodeihin).

Metotreksaatti voi vähentää **teofylliinin** puhdistumaa. Tämän takia plasman teofylliiniipitoisuudet on määritettävä säännöllisesti, jos sitä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat suurentaa metotreksaatin biologista hyötyosuutta (epäsuora annoksen suurentuminen) ja lisätä metotreksaatin toksisuutta **syрjäyttämällä plasman proteiineihin sitoutunutta metotreksaattia**: amidopyriini johdannaiset, para-aminobentsoehappo, barbituraatit, doksorubisiini, ehkäisytabletit, fenylibutatsoni, fenytoiini, probenesidi, salisylaattit, sulfonamidit, tetrasykliinit, rauhoittavat lääkkeet, sulfonyyliureat, penisilliinit, pristinamysiini ja kloramfenikoli. Tästä syystä metotreksaatin samanaikaista käyttöä on seurattava tarkasti.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat **vähentää tubulusten kautta tapahtuvaa** metotreksaatin **eliminaatiota** ja lisätä siten metotreksaatin toksisuutta, etenkin pieniannoksella alueella: para-aminohiippuurihappo, NSAID-lääkkeet, probenesidi, salisylaattit, sulfonamidit ja muut laimeat orgaaniset hapot. Tästä syystä metotreksaatin samanaikaista käyttöä on seurattava tarkasti.

Munuaistoksisuus voi **lisääntyä**, jos suuriannoksista metotreksaattia ja mahdollisesti munuaistoksisista solunsalpaajaa (esim. sisplatiinia) käytetään samanaikaisesti.

Mahdollisesti luuydintoksisen hoidon tai esihoidon aikana (esim. amidopyriini johdannaiset, kloramfenikoli, fenytoiini, pyrimetamiini, sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, solunsalpaajat) on otettava huomioon metotreksaattihoidosta johtuva vaikeiden hematopoeesin häiriöiden mahdollisuus.

Triamterenin ja metotreksaatin samanaikaisen annon yhteydessä on kuvattu luuydinlammaa ja folaattipitoisuuksien pienenemistä.

Potilasta ei pidä rokottaa **elävillä rokotteilla** metotreksaattihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Levetirasetamiin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on ilmoitettu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, minkä seurauksena metotreksaattipitoisuudet veressä suurenevat/pitkittyvät mahdollisesti toksiselle tasolle. Veren metotreksaatti- ja levetirasetamiinipitoisuutta on seurattava tarkasti, jos potilas käyttää näitä lääkkeitä samanaikaisesti.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin onkologisissa käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3).

Jos potilas tulee raskaaksi metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon päättymisestä, hänelle on järjestettävä neuvontaa hoitoon liittyvien sikiöhaittojen riskistä ja sikiön normaali kehittyminen on varmistettava ultraäänitutkimuksin. Eläinkokeissa metotreksaatin on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta etenkin ensimmäisen tiineyskolmanneksen aikana (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisellä. Sen on ilmoitettu aiheuttaneen sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä epämuodostumia (esim. kallon ja kasvojen epämuodostumat sekä sydämeen, verisuoniin, keskushermostoon ja raajoihin liittyvät poikkeavuudet).

Metotreksaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskaudenaikainen altistuminen suurentaa keskenmenojen, sikiön kasvuhidastuman ja synnynnäisten epämuodostumien riskiä.

- Keskenmenoja on ilmoitettu 42,5 prosentilla naisista, jotka ovat altistuneet raskauden aikana metotreksaattille pienellä annoksella (< 30 mg/vko). Luku on 22,5 % naisilla, jotka ovat saaneet samoihin sairauksiin jotain muuta lääkettä kuin metotreksaattia.
- Merkittäviä synnynnäisiä kehityshäiriöitä esiintyi 6,6 prosentilla elävänä syntyneistä lapsista naisen altistuttua raskauden aikana metotreksaattille pienellä annoksella (< 30 mg/vko). Luku on noin 4 % naisilla, jotka ovat saaneet samoihin sairauksiin jotain muuta lääkettä kuin metotreksaattia.

Saatavilla ei ole riittävästi tietoa raskaudenaikaisesta metotreksaattialtistuksesta annoksella > 30 mg/vko. Odotettavissa on kuitenkin, että keskenmenoja ja synnynnäisiä epämuodostumia esiintyy yleisemmin – etenkin annoksilla, joita tavataan käyttää onkologisissa käyttöaiheissa.

Normaalisti edenneitä raskauksia on raportoitu tapauksissa, joissa metotreksaattihoido on lopetettu ennen hedelmöitystä.

Onkologisissa käyttöaiheissa metotreksaattia ei pidä antaa raskauden aikana, varsinkaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Hoidon hyötyä on verrattava aina tapauskohtaisesti sikiölle mahdollisesti koituvaan riskiin. Jos metotreksaattia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa metotreksaattihoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja tehokasta ehkäisyä on käytettävä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava ennen hoidon aloitusta metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskaus on suljettava varmuudella pois asianmukaisin menetelmin (esim. tekemällä raskaustesti). Hoidon aikana raskaustesti on uusittava kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos ehkäisyn käytössä on ollut taukoja). Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, hänelle on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Raskauden ehkäisy miehillä

Ei tiedetä, erittykö metotreksaatti siemennesteeseen. Metotreksaatti on osoitettu eläinkokeissa genotoksiseksi, eikä siittiösoluihin kohdistuvia genotoksisia vaikutuksia voida täysin poissulkea. Rajallinen kliininen näyttö ei viittaa epämuodostumien eikä keskenmenon riskin suurenemiseen, jos isä on altistunut metotreksaattille pienellä annoksella (< 30 mg/vko). Suuremmista annoksista tietoa ei ole riittävästi, jotta isän metotreksaattialtistukseen liittyvää epämuodostumien ja keskenmenon riskiä voitaisiin arvioida.

Seksuaalisesti aktiivisia miespotilaita ja heidän naiskumppaneitaan suositellaan varotoimenpiteenä käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen metotreksaattihoidon päätyttyä.

Imetys

Metotreksaatti erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa haittavaikutuksia imettävälle lapselle, joten imetys on vasta-aiheista hoidon aikana (ks. kohta 4.3). Jos metotreksaatin käyttö imetysaikana on tarpeen, imetys on lopetettava ennen hoidon alkua.

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin ja saattaa heikentää hedelmällisyyttä. Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisillä oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Nämä vaikutukset näyttävät useimmiten korjautuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Kun kyse on onkologisista käyttöaiheista, raskautta suunnittelevien naisten on hyvä ottaa yhteyttä perinnöllisyysneuvontayksikköön mahdollisuuksien mukaan jo ennen hoidon alkua. Miesten on puolestaan hyvä tutustua ennen hoidon alkua siittiöiden varastointimahdollisuuksiin, sillä metotreksaatti voi olla suuremmilla annoksilla genotoksinen (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metotreksaatin käytön aikana voi esiintyä keskushermoston häirtäviä vaikutuksia kuten väsymystä ja kiertoahuimausta, minkä takia ajokyky ja/tai koneiden käyttökyky voi heikentyä yksittäistapauksissa. Vaikutukset voivat olla voimakkaampia alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste riippuvat yleensä metotreksaattihoidon annoksesta ja kestosta. Vaikeita haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pienemmillä annoksilla ja milloin tahansa hoidon aikana, joten lääkärin on ehdottomasti seurattava potilaiden tilaa säännöllisesti ja tihein väliajoin. Useimmat haittavaikutukset ovat korjautuvia, jos ne todetaan varhain. Jotkin jäljempänä mainituista vaikeista haittavaikutuksista voivat kuitenkin hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa äkkikuolemaan.

Jos haittavaikutuksia esiintyy, annosta tulee pienentää tai hoito tulee keskeyttää vaikeusasteesta ja voimakkuudesta riippuen ja asiaankuuluviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä (ks. kohta 4.9). Jos metotreksaattihoidon aloitetaan uudestaan, on noudatettava varovaisuutta ja hoidon tarve on arvioitava tarkasti. Haittavaikutusten mahdollista uusiutumista tulee seurata tavallista tarkemmin.

Annosta rajoittavia haittavaikutuksia ovat yleensä myelosuppressio ja mukosiitti. Niiden vaikeusaste riippuu metotreksaatin annoksesta, antotavasta ja käytön kestosta. Mukosiitti ilmaantuu noin 3–7 vrk kuluttua metotreksaatin käytöstä ja leukopenia ja trombopenia 5–13 vrk kuluttua metotreksaatin käytöstä. Myelosuppressio ja mukosiitti korjautuvat yleensä 14 vrk kuluessa, jos eliminaatiomekanismit toimivat häiriöttä.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat trombosytopenia, leukopenia, päänsärky, kiertoahuimaus, yskä, ruokahaluttomuus, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ulseratiivinen stomatiitti (etenkin ensimmäisten 24–48 tunnin kuluessa metotreksaatin annosta), maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hiustenlähtö, kreatiniinipuhdistuman väheneminen, väsymys ja sairaudentunne.

Ulseratiivinen stomatiitti on yleensä ensimmäinen toksisuuden merkki.

Haittavaikutukset esitetään taulukossa seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukon jälkeen annetaan tarkempia tietoja.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Vyöruusu	Opportunisti-infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan	Sepsis (myös kuolemaan johtava sepsis)	Herpes simplex-hepatiitti, kryptokokkoosi, histoplasmoosi, CMV-infektiot (myös keuhkokuume), disseminoitunut herpes simplex, nokardioosi,	Keuhkokuume, hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, hepatiitti C -infektion paheneminen

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
					<i>pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume*	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Pahanlaatuiset lymfoomat*		Tuumorilyysioireyhtymä*	
Veri ja imukudos*	Trombosytopenia, leukopenia	Anemia, pansytopenia, myelosuppressio, agranulosytoosi		Megaloblastinen anemia	Aplastinen anemia, eosinofilia, neutropenia, lymfadenopatia (osittain korjautuva), lymfoproliferatiiviset häiriöt (ks. kuvaus jäljempänä) (osittain korjautuva)	
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, immunosuppressio		Hypogammaglobulinemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Diabetes			
Psykkiset häiriöt			Masennus	Mielialan vaihtelut, ohimenevät aistihäiriöt		
Hermosto	Päänsärky, kiertohuimauks	Uneliaisuus, parestesia	Hemipareesi, sekavuus, epileptiset kohtaukset (parenteraalissa käytössä)	Pareesi, puhehäiriöt, ml. dysartria ja afasia, myelopatia (lumbaalisen annon jälkeen)	Myastenia ja raajakipu, dysgeusia (metallinen maku), akuutti aseptinen meningiitti, meningismi (paralyysi, oksentelu), kallon hermo-oireyhtymä	Neurotoksisuus, araknoidiitti, paraplegia, stupor, ataksia, dementia, aivo-selkäydinnes-teen paineen nousu. Metotreksaatin anto laskimoon voi johtaa myös akuuttiin enkefaliittiin ja akuuttiin enkefalopatiaan ja täten kuolemaan.
Silmät		Konjunktiviitti		Näön	Periorbitaalinen	

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
		i		heikentyminen (osittain vaikea), vaikea verkkokalvon laskimotromboosi	turvotus, blefariitti, kyynelnesteen liikatuotanto ja silmien valonarkuus, ohimenevä sokeutuminen, näön menetys	
Sydän					Perikardiitti, perikardiumtamponaatio, perikardiumeffuusio	
Verisuonisto			Vaskuliitti, allerginen vaskuliitti	Hypotensio, tromboemboliset tapahtumat (mm. valtimotromboosi ja aivotromboosi, tromboflebiitti, syvä laskimotromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*	Yskä	Interstitiaalista alveoliitista/pneumoniitista johtuvat keuhkokomplikaatiot ja niihin liittyvät kuolemat (metotreksaattihoidon annoksesta ja kestosta riippumatta)	Keuhkofibroosi, pleuraeffuusio	Nielutulehdus, hengityspysähdys, keuhkoembolia	Krooninen interstitiaalinen keuhkosairaus, astman kaltaiset reaktiot, joihin liittyy yskää, hengenahdistusta ja patologisia löydöksiä keuhkojen toimintakokeessa	Rintakipu, hypoksia
Ruoansulatus-elimistö*	Ruokahaluttomuus, ripuli (etenkin ensimmäisten 24–48 tunnin kuluessa metotreksaatin annon jälkeen), vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ulseratiivinen stomatiitti (etenkin ensimmäisten 24–48 tunnin		Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, pankreatiitti	Enteriitti, ientulehdus, veriulosteet	Verioksennus	Ei-infektioperäinen peritoniitti, suolen perforaatio, glossiitti

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
	kuluessa metotreksaatin annon jälkeen)					
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AFOS ja bilirubiini)		Maksatoksisuus, rasvamaksa, krooninen maksafibroosi ja -kirroosi, seerumin albumiiniarvon pieneneminen	Akuutti maksatulehdus	Akuutti maksanekroosi, akuutti maksan dissoluutio, maksan vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudokset*	Hiustenlähtö	Eksanteema, punoitus, kutina, valoherkkyys, ihon haavaumat	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), vaikeina toksisina reaktioina; herpetiformiset ihomuutokset, nokkosihottuma, ihon hyperpigmentaatio, noduloosi, haavojen paranemishäiriöt	Akne, petekiat, mustelmat, erythema multiforme, erytematoottiset ihottumat, kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, onykolyysi,	Furunkuloosi, teleangiektasia, akuutti kynsien värimuutos	Lääkehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Artralgia, myalgia, osteoporoosi	Rasitusmurtumat		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisen häiriön seurauksena)
Munuaiset ja virtsatie	Kreatiniinipuhdistuman väheneminen		Nefropatia, munuaisten vajaatoiminta, kystiitti ja haavaumat (joihin voi liittyä hematuriaa), virtsaamishäiriöt, dysuria, oliguria, anuria	Hyperurikemia, seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen, atsotemia	Hematuria, proteinuria	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Sikiön epämuodostumat	Keskenmeno	Sikiökuolema	

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen haavaumat ja tulehdus	Ohimenevä oligospermia, ohimenevät kuukautishäiriöt	Oogeneesin/spermatogeneesin häiriö*, hedelmättömyys*, kuukautiskierron häiriöt, sukupuolivietin heikkeneminen, impotenssi, eritevuoto emättimestä, gynekomastia	Urogenitaalinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, sairautentunne		Kuume			Vilunväristykset

*Tiedot vakavista haittavaikutuksista, ks. kohta 4.4

Haittavaikutukset metotreksaatin intratekaalisen käytön aikana

Metotreksaatin intratekaalisen käytön jälkeen mahdollisesti ilmaantuvat keskushermoston haitat voivat ilmetä eri tavoin:

- akuutti kemiallinen araknoidiitti (lukinkalvotulehdus), joka ilmenee päänsärkinä, selkäkipuna, niskajäykkyytenä ja kuumeena
- subakuutti myelopatia, jonka tyyppioireita ovat esim. parapareesi/paraplegia (koskee yhtä tai useampaa selkäydinhermojuurta)
- krooninen leukoencefalopatia, joka ilmenee sekavuutena, ärtyneisyytenä, uneliaisuutena, ataksiana, dementiana, epileptisinä kohtauksina ja koomana. Tämä keskushermoston haitta voi edetä ja johtaa kuolemaan.

On näyttöä siitä, että kallon sädehoidon ja intratekaalisen metotreksaatin samanaikainen käyttö suurentaa leukoencefalopatian esiintymistiheyttä. Metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen potilasta on seurattava tarkasti neurotoksisuuden mahdollisten merkkien varalta (aivokalvoärsytys, ohimenevä tai pysyvä paralyysi, enkefalopatia).

Metotreksaatin intratekaalinen ja intravenoosinen anto voi johtaa myös akuuttiin enkefaliittiin ja akuuttiin enkefalopatiaan ja näiden seurauksena kuolemaan.

Aivojen herniaatiota on ilmoitettu intratekaalisen metotreksaattihoidon jälkeen potilailla, joilla on periventrikulaarinen keskushermoston lymfooma.

Haittavaikutukset metotreksaatin intramuskulaarisen käytön aikana

Metotreksaatin intramuskulaarisen käytön jälkeen injektio kohdassa voi esiintyä paikallisia haittavaikutuksia (kirvely) tai vaurioita (steriili absessimuodostus, rasvakudoksen tuhoutuminen).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Yliannostuksen oireet

Markkinoilletulon jälkeisen kokemuksen perusteella metotreksaatin yliannostuksia esiintyy yleensä peroraalisen käytön jälkeen, mutta myös intravenoosisen, intramuskulaarisen tai intratekaalisen käytön jälkeen. Peroraalista yliannostusta koskevien ilmoitusten perusteella viikon annos on otettu tahattomasti päivittäin (yhtenä annoksena tai useisiin annoksiin jaettuna).

Peroraalisen tai intravenoosisen yliannostuksen oireet kohdistuvat lähinnä hematopoieesiin ja ruoansulatusjärjestelmään. Esim. leukopeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa, pansytopeniaa, neutropeniaa, myelosuppressiota, mukosiittia, stomatiittia, suun haavaumia, pahoinvointia, oksentelua sekä ruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja on esiintynyt. Joissain tapauksissa myrkytys ei aiheuttanut mitään merkkejä.

Myös yliannostuksesta johtuneita kuolemia on raportoitu. Näissä tapauksissa on raportoitu myös sepsistä, septistä sokkia, munuaisten vajaatoimintaa ja aplastista anemiaa.

Yliannostuksen hoitotoimenpiteet

Toksisten haittavaikutusten ehkäisyyn ja hoitoon on saatavilla spesifinen vastalääke, kalsiumfolinaatti.

a) Ehkäisy

Alkaen annoksesta 100 mg/m² metotreksaattihoidon jälkeen on annettava kalsiumfolinaattia. Kalsiumfolinaatin annos ja käytön kesto vastalääkkeenä, ks. spesifinen asiantuntijakirjallisuus.

b) Hoito

Pieniannoksisesta metotreksaattihoidosta aiheutuneen myrkytyksen oireiden hoito (kerta-annos < 100 mg/m² metotreksaattia), kun myrkytyksen voidaan katsoa johtuvan tetrahydrofoolihapon puutoksesta: Välittömästi 6–12 mg kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen, minkä jälkeen sama annos annetaan useasti (vähintään 4 kertaa) 3–6 tunnin välein.

Intensiivisempi kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaatin viivästyneen eliminaation yhteydessä keskisuuriannoksisen ja suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana, ks. spesifinen asiantuntijakirjallisuus.

Kalsiumfolinaatin teho heikkenee metotreksaatin ja kalsiumfolinaatin antovälin pidentyessä. Seerumin metotreksaattipitoisuuksia on seurattava optimaalisen kalsiumfolinaattiannoksen ja annon keston määrittämiseksi.

Massiivisessa yliannostustapauksessa nesteytys ja virtsan alkalisatio voi olla tarpeen, jotta metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien sakkautuminen munuaistubuluksiin saadaan vältettyä.

Jos myrkytys johtuu huomattavasti hidastuneesta eliminaatiosta (seerumin metotreksaattipitoisuudet), joka johtuu esim. akuutista munuaisten vajaatoiminnasta, hemodialyysia ja/tai hemoperfuusiota voidaan harkita. Akuutilla high-flux-hemodialyysilla on saavutettu tehokas metotreksaatin puhdistuma. Tavanomaisen hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei ole osoitettu tehostavan metotreksaatin eliminaatiota.

Tahaton intratekaalinen yliannostus voi vaatia intensiivisiä systeemisiä vastatoimia:

Suuren kalsiumfolinaattimäärän **systeminen – ei intratekaalinen** – anto, alkalinen diureesi, aivoselkäydinnesteen nopea poisto ja ventrikulolumbaalinen perfuusio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Antimetaboliitit, foolihappoanalogit, ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti on foolihappoantagonisti ja kuuluu antimetaboliittisolunsalpaajien lääkeryhmään. Se vaikuttaa estämällä kilpailevasti dihydrofolaatireduktaasia ja häiritsemällä siten DNA-synteesiä. Lääkkeellä on myös immunosuppressiivisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Peroraalisen annon jälkeen metotreksaatti imeytyy ruoansulatuskanavasta. Kun metotreksaattia käytetään pieninä annoksina (7,5–80 mg/m² kehon pinta-ala), metotreksaatin keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Siinä on kuitenkin suurta vaihtelua sekä eri henkilöiden välillä että saman henkilön saamien eri antokertojen välillä (25–100 %). Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Biologisen hyötyosuuden on todettu olevan samaa luokkaa, kun valmistetta on annosteltu ihon alle, laskimoon tai lihakseen. Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu seerumin proteiineihin. Lääke jakautuu kudoksiin siten, että sitä tavataan suurina pitoisuuksina polyglutamaattien muodossa etenkin maksassa, munuaisissa ja pernassa jopa viikkojen tai kuukausien ajan. Kun metotreksaattia annetaan pieninä annoksina, se erittyy likvoriin vain erittäin vähäisissä määrin. Suurten annosten (300 mg/kg) annon jälkeen likvorista on mitattu 4–7 mikrog/ml pitoisuuksia. Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 6–7 tuntia. Siinä esiintyy kuitenkin huomattavaa vaihtelua (3–17 tuntia). Puoliintumisaika voi pidentyä 4 kertaa normaalin pituiseksi potilailla, joilla on kolmansia tiloja (pleuraeffuusio, askites). Noin 10 % annetusta metotreksaatista metaboloituu maksassa. Pääasiallinen metaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti. Eliminaatio tapahtuu lähinnä muuttumattomassa muodossa pääasiallisesti munuaisissa glomerulusuodatuksen ja aktiivisen proksimaalisissa tubuluksissa tapahtuvan erityksen kautta. Noin 5–20 % metotreksaatista ja 1–5 % 7-hydroksimetotreksaatista eliminoituu sapen kautta. Enterohepaattinen kierto on voimakasta. Munuaisten vajaatoimintapotilailla eliminaatio viivästyy merkittävästi. Maksan vajaatoiminnan ei tiedetä heikentävän eliminaatiota. Metotreksaatti läpäisee istukan rotalla ja apinalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäaikaistoksisuutta koskevat tutkimukset hiirellä, rotalla ja koiralla osoittivat toksisia vaikutuksia: ruoansulatuskanavan leesioita, luuydinsuppressiota ja maksatoksisuutta.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Pitkäaikaistutkimukset rotalla, hiirellä ja hamsterilla eivät tuottaneet näyttöä siitä, että metotreksaatti olisi tuumorigeeninen. Metotreksaatti aiheuttaa geeni- ja kromosomimutaatioita sekä *in vitro* että *in vivo*. Sillä epäillään olevan mutageeninen vaikutus ihmisellä.

Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisiä vaikutuksia on havaittu neljällä lajilla (rotalla, hiirellä, kanilla ja kissalla). Reesusapinoilla ei esiintynyt epämuodostumia, joilla olisi merkitystä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vahvat oksidantit ja hapot. Sakkautumista ja liuoksen samenumista on havaittu, kun valmistetta on annettu yhdessä klooripromatsiinihydrokloridin, droperidolin, idarubisiinin, metoklopramidihydrokloridin, hepariinin, prednisoloninatriumfosfaatin ja prometatsiinihydrokloridin kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen 24 tuntia.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytys muissa olosuhteissa on käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värittömistä puristelasista valmistetut injektiopullot (Ph. Eur. tyyppi I).

Methotrexat Ebewe on saatavilla yksittäispakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Methotrexat Ebewe on saatavilla monipakkauksissa, joissa on 5 injektiopulloa (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Injektiopullot on suljettu fluoropolymeerillä päällystetyllä klorobutyylitulpalla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraalisesti annettavissa metotreksaattivalmisteissa ei ole antimikrobiaalisia säilöntäaineita. Käyttämätön liuos tulee siis hävittää.

Parenteraalisten metotreksaattivalmisteiden käyttöönvalmistuksessa voidaan käyttää seuraavia infuusionesteitä: 0,9 % NaCl-liuos, 5 % glukoosiliuos, 10 % glukoosiliuos ja Ringerin laktaattiliuos.

Methotrexat Ebewen kanssa ei pidä sekoittaa muita lääkevalmisteita samassa infuusiopussissa tai -pullossa.

Solunsalpaajien käsittely:

Vain erityiskoulutuksen saanut henkilöstö saa käsitellä solunsalpaajia. Käsittelyn tulee tapahtua vain tarkoitukseen suunnitelluissa tiloissa. Työtasot tulee suojata muovitetulla, imukykyisellä kertakäyttöpaperilla.

Käsittelijän on käytettävä suojakäsineitä ja -laseja mahdollisen iho- ja silmäkontaktin välttämiseksi.

Metotreksaatti ei aiheuta rakkuloita, eikä sen siis pitäisi aiheuttaa ihovaurioita. Jos valmistetta joutuu iholle, iho tulee silti pestä heti vedellä. Ohimenevää kirvelyä voidaan hoitaa miedolla ihovoiteella. Jos metotreksaattia on mahdollisesti imeytynyt suuria määriä (imeytymistavasta riippumatta), on aloitettava foliinihappohoito. Raskaana olevat eivät saa käsitellä sytostaatteja.

Jättemateriaali on hävitettävä sairaalan sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttämisestä koskevien vakiokäytäntöjen mukaisesti ja ottaen huomioon solunsalpaajajätteen hävittämistä koskevat voimassaolevat lait.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach, Itävalta

Edustaja:

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Kööpenhamina S, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27756

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.03.2020