

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trexan 25 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 25 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,3 ml injektionestettä, sisältää 7,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,4 ml injektionestettä, sisältää 10 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,6 ml injektionestettä, sisältää 15 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,8 ml injektionestettä, sisältää 20 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,0 ml injektionestettä, sisältää 25 mg metotreksaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 5,21 mg/ml natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Lääkevalmiste on kirkas, kellertävä injektioneste, jonka pH on 7,0–9,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aktiivinen nivelreuma aikuisilla.
- Vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste tulehduskipulääkkeisiin on riittämätön.
- Vaikea itse pintainen ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Tärkeä Trexan-valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus:

Reumasairauksien, psoriasiksen ja psoriartriitin hoidossa Trexan-valmistetta (metotreksaatti) **saa käyttää vain kerran viikossa**. Trexan-valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jopa kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erittäin huolellisesti.

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit. Tavallisesti lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen. Kliinisen tilanteen niin salliessa potilas voi joissakin tapauksissa hoitavan lääkärin luvalla annostella lääkkeen itse. Tällöin lääkärin on annettava potilaille yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen antoon.

Potilaille on kerrottava selkeästi, että lääkevalmistetta annetaan **kerran viikossa**. On suositeltavaa valita tietty sopiva viikonpäivä injektiopäiväksi.

Metotreksaatin eliminaatio on vähentynyt potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraeffuusiot). Näitä potilaita on seurattava erityisen huolellisesti toksisuuden varalta. Heille on käytettävä pienempää annosta, ja joissakin tapauksissa metotreksaatin anto on lopetettava (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

Annostus

Annostus nivelreumaa sairastaville

Suosittelu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** ihon alle tai lihakseen (ks. jäljempänä kohta Antotapa ja hoidon kesto).

Annosta voidaan suurentaa asteittain 2,5 mg viikossa taudin yksilöllisen aktiivisuuden ja potilaan sietokyvyn mukaan.

Viikkoannos ei yleensä saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin liittyy toksisuuden merkittävä lisääntyminen, etenkin luuydinsuppressio. Hoitovaste on odotettavissa noin 4–8 viikon kuluttua.

Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta pienennetään asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Pediatriset potilaat

Annostus alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on juveniili idiopaattinen polyartriitti

Suosittelu annos on 10–15 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti kerran viikossa. Hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan suurentaa korkeintaan 20 mg:aan kehon pinta-alan neliometriä kohti kerran viikossa. Seurantatiheyttä on kuitenkin syytä lisätä, jos annosta suurennetaan.

Juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavat potilaat on aina lähetettävä lasten ja nuorten hoitoon erikoistuneeseen reumayksikköön.

Käyttöä alle 3-vuotiaille ei suositella, koska valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 4.4).

Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastaville

Idiosynkraattisten haittavaikutusten havaitsemiseksi suositellaan 5–10 mg:n koeannoksen parenteraalista antamista viikkoa ennen varsinaisen hoidon aloittamista.

Suosittelu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa ihon alle tai lihakseen.

Annosta suurennetaan asteittain, mutta yleensä metotreksaatin viikkoannos ei saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, erityisesti luuydinsuppressio.

Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2–6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta pienennetään asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Annosta suurennetaan tarpeen mukaan, mutta suositeltua enimmäisannosta 25 mg/viikko ei yleensä saa ylittää. Harvoissa poikkeustapauksissa suurempi annos voi olla kliinisesti perusteltu, mutta se ei saa ylittää maksimiannosta 30 mg/viikko, koska tällöin toksisuus lisääntyy merkittävästi.

Erityiset potilasryhmät

Käyttö iäkkäille

Iäkkäiden potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä.

Annustus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville

Metotreksaattia on annettava varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Annosta säädetään seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotreksaattia ei saa käyttää

Ks. kohta 4.3.

Maksan vajaatoiminta

Metotreksaattia on annettava hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl (85,5 mikromol/l), metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

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

Antotapa ja hoidon kesto

Metotreksaatti voidaan antaa ihon alle tai lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

Lääkäri päättää hoidon kokonaisuuden.

Metotreksaattia itse annosteleville potilaille täytyy antaa asianmukaista ohjausta ja neuvontaa lääkeinjektion pistämistavasta. Ensimmäinen Trexan-injektio on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Huomattavaa:

Siirryttäessä suun kautta otettavasta lääkemuodosta parenteraaliseen lääkemuotoon saattaa annoksen pienentäminen olla tarpeen, koska metotreksaatin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen vaihtelee.

Foolihappo- tai foliinihappolisää voidaan harkita nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Trexan on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

- alkoholin väärinkäyttö
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- aiemmin todetut verisoluihin liittyvät muutokset, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- stomatiitti, suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävällä rokotteella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on kerrottava selkeästi, että Trexan-annos annetaan **kerran viikossa**, ei joka päivä. Potilaiden on tiedettävä, että on tärkeää noudattaa kerran viikossa –ohjetta ja että metotreksaatin virheellinen käyttö voi aiheuttaa vaikeita ja jopa kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Hoitoa saavia potilaita pitää seurata asianmukaisesti, jotta mahdolliset toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida viipymättä. 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.

Tämän vuoksi metotreksaattia saavat antaa ainoastaan lääkärit, jotka ovat perehtyneet antimetaboliittien käyttöön ja joilla on siitä kokemusta, tai sitä voidaan antaa sellaisen lääkärin valvonnassa. Koska vaikeat tai jopa kuolemaan johtavat toksiset reaktiot ovat mahdollisia, lääkärin pitää kertoa potilaille kaikista hoitoon liittyvistä riskeistä (mukaan luettuina toksisuuden varhaiset merkit ja oireet) ja suositelluista turvatoimista. Potilaille on kerrottava, että heidän täytyy ilmoittaa lääkärille heti, jos yliannostuksen oireita ilmenee, ja että yliannostuksen oireita täytyy seurata (esimerkiksi säännöllisin laboratoriotarkastuksilla).

Annoksiin, jotka ylittävät 20 mg/viikko, voi liittyä merkittävästi lisääntyneitä toksisuutta, erityisesti luuydinsuppressiota.

Koska metotreksaatin erittyminen on viivästynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, heitä on hoidettava erityisen huolellisesti ja vain pienillä metotreksaattiannoksilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Metotreksaattia pitää käyttää hyvin varovasti, jos lainkaan, potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus varsinkin, jos se johtuu tai on johtunut alkoholista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Metotreksaattiliuoksen iho- ja limakalvokontaktia on vältettävä.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostelun aikana, ja se voi vähentää hedelmällisyyttä – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Ennen Trexan-valmisteen käyttöä on varmistettava, 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.

Suosittelavat tutkimukset ja turvatoimet:

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai ennen metotreksaattihoidon jatkamista tauon jälkeen: Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkokuva ja maksan ja munuaisten toimintakokeet. Tuberkuloosi ja hepatiitti pitää sulkea pois, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hoidon aikana (vähintään kerran kuussa kuuden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi):

Seurannan tihentämistä pitää harkita myös, kun annosta suurennetaan.

1. Suun ja nielun tutkimus limakalvomuutosten varalta.

2. Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet. Metotreksaatin aiheuttama hematopoeettinen suppressio voi ilmaantua äkillisesti, myös näennäisesti turvallisilla annoksilla. Jos valkosolu- tai verihiutalemäärä pienenee voimakkaasti, hoito on lopetettava välittömästi ja annettava asianmukaista tukihoidoa. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infekioon viittaavista oireista ja löydöksistä. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) saavien potilaiden verenkuva ja verihiutaleita on seurattava tarkkaan.

3. Maksan toimintakokeet: Erityistä huomiota on kiinnitettävä maksatoksisuuden ilmaantumiseen. Hoitoa ei saa aloittaa tai se pitää keskeyttää, jos maksan toimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee poikkeavuuksia hoidon aikana. Poikkeavat arvot palautuvat yleensä normaaleiksi kahdessa viikossa, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Maksatoksisuuden tarkkailemiseksi tehtävän maksabiopsian käytölle ei ole puoltavaa näyttöä hoidettaessa reumasairauksia.

Psoriaatikoiden osalta on kiistanalaista, onko maksabiopsia ennen hoitoa ja hoidon aikana tarpeen. Lisätutkimuksia tarvitaan osoittamaan, voidaanko maksatoksisuus havaita riittävän hyvin maksakokeilla tai tyypin III kollageenin propeptidillä. Arviointi on tehtävä tapauskohtaisesti ja siinä on eroteltava toisistaan potilaat, joilla ei ole riskitekijöitä, ja potilaat, joilla on riskitekijöitä, kuten aiempi alkoholin liikkakäyttö, jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymiarvot, anamneesissa maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus suvussa, diabetes, lihavuus, anamneesissa merkittävä altistuminen maksatoksille lääkkeille tai aineille ja pitkäkestoinen metotreksaattihoido tai 1,5 g:n tai sitä suuremmat kumulatiiviset annokset.

Seerumin maksaentsyymien seuranta: Transaminaasien tilapäistä suurenemista kaksin- tai kolminkertaisiksi viitealueen ylärajoihin nähden on ilmoitettu 13–20 %:lla potilaista. Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos maksaentsyymit ovat jatkuvasti koholla.

Mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi metotreksaattihoidon aikana ei saa käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja alkoholin käyttöä pitää välttää tai selkeästi vähentää (ks. kohta 4.5). Maksaentsyymiarvoja tulee seurata tarkemmin potilailla, jotka saavat metotreksaatin kanssa samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia). Samaa tarkkaavaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia).

4. Munuaisten toimintaa on seurattava munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, sen pitoisuus seerumissa voi suurentua potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia. Metotreksaattiannosta on pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoitoa keskisuurilla ja suurilla annoksilla ei saa aloittaa. Virtsan alkaloitumista on testattava toistuvien pH-kokein (arvo suurempi tai yhtä suuri kuin 6,8) vähintään ensimmäisten 24 tunnin ajan metotreksaattihoitoa aloittamisen jälkeen.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta on metotreksaattihoitoa vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Jos munuaisten toiminta voi olla heikentynyt (esim. iäkkäillä), potilaita on seurattava tiheämmin. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminaatioon, aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. tulehduskivulääkkeet) tai mahdollisesti heikentävät verenmuodostusta. Dehydraatio saattaa myös lisätä metotreksaatin toksisuutta.

5. Hengityselinten arviointi: Kysely potilaalta mahdollisista keuhkojen toimintahäiriöistä, ja jos tarpeen, keuhkofunktioiden tutkiminen. Akuuttia tai kroonista interstitiaalipneumoniittia, johon usein liittyy veren eosinofiliaa, saattaa ilmetä, ja myös kuolemantapauksia on raportoitu. Tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, yskä (erityisesti kuiva yskä), rintakipu ja kuume, joiden varalta potilaat on tutkittava jokaisella seurantakäynnillä. Potilaille on kerrottava pneumoniitin riskistä ja heitä on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos heillä ilmenee sitkeää yskää tai hengenahdistusta.

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

Metotreksaattihoito on lopetettava, jos potilas saa keuhko-oireita, ja hänet on tutkittava perusteellisesti (otettava myös keuhkokuva) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa aloittaa uudelleen.

Keuhko-oireet vaativat nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoitoa lopettamista. Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet, kuten keuhkotulehdus, 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).

6. Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, se saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten testien tuloksiin. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös tilanteissa, joissa potilaalla on inaktiivisia kroonisia infektioita (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, B- tai C-hepatiitti), sillä ne voivat aktivoitua. Metotreksaattihoitoa ei saa antaa rokotusta elävillä rokotteilla (ks. kohta 4.3).

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä pieniannoksista metotreksaattia saavilla potilailla. Tällöin hoito on keskeytettävä. Ellei lymfooma häviä spontaanisti, on aloitettava solunsalpaajahoido. Folaattiantagonistien, kuten trimetopriimin tai sulfametoksatsolin, samanaikaisen annon on harvoissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttavan akuuttia megaloblastista pansytopeniaa.

Metotreksaatin eliminaatio on vähentynyt potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraeffuusio). Näitä potilaita täytyy seurata erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan on pienennettävä tai joissakin tapauksissa metotreksaatin anto on lopetettava. Pleuraeffuusiot ja askites pitää tyhjentää ennen metotreksaattihoitoa aloittamista (ks. kohta 5.2).

Toksisina vaikutuksina voi esiintyä ripulia ja haavaista suutulehdusta, jolloin hoito voidaan joutua keskeyttämään, sillä seurauksena saattaa olla vuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suolen puhkeama. Jos verioksentelua, mustia ulosteita tai veriulosteita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Lisäksi muut tilat, jotka johtavat dehydraatioon, kuten oksentelu, ripuli tai suutulehdus, 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.

Jos akuuttia metotreksaattitoksisuutta ilmaantuu, potilas saattaa tarvita foliinihappohoitoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, joka aiheuttaa 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.

7. Käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, koska valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 4.2).

Säteilyn aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttama voivat ilmetä uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-reaktio). Psoriaasileesiot voivat pahentua UV-säteilyn ja samanaikaisen metotreksaatin annon aikana.

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

Metotreksaattihoitoa saavilla syöpäpotilailla on raportoitu enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, eikä niiden esiintymismahdollisuutta voida sulkea pois ei-onkologisissa käyttöaiheissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Hepatotoksiset aineet

Koska metotreksaatilla on mahdollisesti hepatotoksinen vaikutus maksaan, muita hepatotoksisia lääkevalmisteita ei pidä käyttää metotreksaattihoidon aikana. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tiiviisti hepatotoksisuuden merkkien ja oireiden varalta (mukaan lukien maksaentsyymien tiivis seuranta) (ks. kohta 4.4). Alkoholin käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana tai se on minimoitava.

Mahdollisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi retinoidit (esimerkiksi asitreiniini, etrenitaatti) atsatiopriini ja leflunomidi,

Hematotoksiset aineet

Hematotoksisia lääkkeitä ei pidä käyttää metotreksaattihoidon aikana. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tiiviisti hematotoksisuuden merkkien ja oireiden varalta (mukaan lukien veren kuvan ja verihiutaleiden tiivis seuranta).

Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi metamitsolin) käyttö lisää metotreksaatin vakavien hematotoksisten haittavaikutusten todennäköisyyttä. Metotreksaatin ja leflunomidin yhdistelmähoito lisää pansytopenian riskiä.

Jos potilasta hoidetaan (tai on aiemmin hoidettu) lääkevalmisteilla, joilla voi olla luuytimeen kohdistuvia haittavaikutuksia (esimerkiksi sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini), hematopoieettisten häiriöiden mahdollisuus on otettava huomioon. Folaattiantagonistien, esim. trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annostelun on harvoissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttavan akuuttia megaloblastista pansytopeniaa.

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat foolihappopitoisuuksiin sekä foolihappoa sisältävät vitamiinivalmisteet

Samanaikainen hoito lääkevalmisteilla, jotka voivat aiheuttaa foolihapon puutosta (kuten sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli), voivat lisätä metotreksaattitoksisuutta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös niiden potilaiden kanssa, joilla on todettu foolihapon puutos.

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

Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi sulfasalatsiinin aiheuttaman foolihapposynteesin estymisen seurauksena lisätä metotreksaatin tehoa ja sen myötä myös haittavaikutuksia. Näitä haittavaikutuksia on kuitenkin havaittu vain harvoissa yksittäistapauksissa lukuisissa tehdyissä tutkimuksissa.

Foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävien vitamiinivalmisteiden tai muiden valmisteiden anto samanaikaisesti saattaa heikentää metotreksaatin tehoa.

Siklosporiini

Siklosporiini voi lisätä metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Yhdistelmän käyttöön liittyy liiallisen immunosuppression ja lymfoproliferaation riski.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka voivat nostaa metotreksaattipitoisuuksia

Potilaita on seurattava tiiviisti etenkin kun suuriannoksista metotreksaattia käytetään samanaikaisesti metotreksaatin proteiineihin sitoutumista tai eliminaatiota vähentävien tai munuaisvaurioita aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, metotreksaatin annoksen muuttamista on harkittava. Seerumin metotreksaattipitoisuuksien seuranta voi olla tarpeellista.

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot kuten loop-diureetit sekä pyratsolit (fenylibutatsoni) voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja suurentaa sen pitoisuutta seerumissa ja siten lisätä hematologista toksisuutta.

Metotreksaatti sitoutuu plasman proteiineihin ja tietyt lääkevalmisteet, kuten suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, tiatsididiureetit, sulfonamidit, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet,

ehkäisytabletit, amidopyriinijohdannaiset, doksorubisiini, p-aminobentsoehappo ja tietyt antibiootit kuten penisilliini, tetrasykliinit ja kloramfenikoli vähentävät tätä sitoutumista. Tämä voi lisätä toksisuutta kun lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Toksisuus voi lisääntyä myös kun pieniannoksista metotreksaattia käytetään samaan aikaan tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) tai salisylaattien kanssa. NSAIDit voivat aiheuttaa myös munuaisvaurioita.

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.

Metotreksaatin ja protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikaisella annolla voi olla yhteisvaikutuksia. Metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen anto hidasti metotreksaatin poistumista munuaisten kautta. Yhdessä tapauksessa metotreksaatin ja pantopratsolin yhteiskäytön yhteydessä on ilmoitettu 7-hydroksimetotreksaatin metaboliitin munuaispoistuman estymisestä, johon liittyi lihaskipu ja vilunväristyksiä.

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

Prokarbatsiinin käyttäminen suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana lisää munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä. Viivästynyt metotreksaattipuhdistuma on otettava huomioon myös muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden käytön yhteydessä.

Yhteisvaikutukset, jotka voivat pienentää metotreksaattipitoisuuksia

Entsyymiä indusoivien antikonvulsanttien (karbamatsiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni) samanaikainen käyttö voi pienentää metotreksaattialtistusta ja heikentää sen terapeutista vaikutusta. Samanaikaisen käytön yhteydessä pitää harkita metotreksaatin annoksen muuttamista. Seerumin metotreksaattipitoisuuksien seuranta voi olla tarpeellista.

Kolestyramiini voi lisätä metotreksaatin muuta kuin munuaisten kautta tapahtuvaa eliminaatiota estämällä enterohepaattista kiertoa. Jos kolestyramiinin käyttö on välttämätöntä, kolestyramiinin ja metotreksaatin annostelun välillä on oltava mahdollisimman pitkä aika.

Suun kautta otettavat antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit, voivat häiritä enterohepaattista kiertoa estämällä suolistoflooran kasvua tai heikentämällä bakteerimetaboliaa.

Metotreksaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Metotreksaatti suurentaa merkaptopuriinin pitoisuutta plasmassa. Siksi metotreksaatin ja merkaptopuriinin samanaikainen käyttö voi vaatia annoksen muuttamista.

Metotreksaatin ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin pidentynyt puoliintumisaika) väliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset on pidettävä mielessä. Jos samanaikainen käyttö on tarpeellista, potilasta on seurattava 5-fluorourasiilin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista on tarpeen mukaan harkittava.

Sädehoito

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

Teofylliini ja kofeiini

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa; teofylliinin pitoisuuksia pitää seurata, kun sitä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista pitää välttää metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin vaikutus voi heikentyä metotreksaatin ja metyyliksantiinien adenosiniireseptoreihin kohdistuvan yhteisvaikutuksen vuoksi.

Infektioriski ja rokotukset

Potilaiden, joita hoidetaan kemoterapialääkkeillä, rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla voi johtaa vaikeisiin ja kuolemaan johtaviin infektioihin (ks. kohta 4.3). Koska metotreksaatilla voi olla immuunijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia, se voi vääristää rokotteiden tehoa ja koetuloksia (immuunireaktion arvioimiseen tarkoitettujen immunologisten toimenpiteiden). Metotreksaattihoidon aikana samanaikainen rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, 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. ehkäisytaulun jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

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 hoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3). Jos raskaus kuitenkin alkaa 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 pieniannoksiselle 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 pieniannoksiselle 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.

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

Imetys

Koska metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon ja sillä voi olla imeväiseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia, hoito on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Jos käyttö tänä aikana on välttämätöntä, imetys 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja heitehuimausta. Täten metotreksaatilla voi yksittäisissä tapauksissa olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisesti metotreksaatin haittavaikutusten ilmaantumisen ja vakavuuden katsotaan olevan annokseen, antotiheyteen, antotapaan ja hoidon kestoan liittyviä.

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio, keuhkoihin kohdistuva toksisuus, hepatotoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Metotreksaatin yleisimpiä havaittuja haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan häiriöt (kuten stomatiitti, ruuansulatushäiriöt, mahakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset (esimerkiksi alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) sekä bilirubiinin ja alkalisen fosfataasin poikkeavat arvot). Muita yleisesti esiintyviä (yleisiä) haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen keuhkorakkulatulehdus/pneumoniitti johon liittyy usein eosinofiliaa, suun haavaumat, ripuli, eksanteema, punoitus ja kutina.

Useimmat haittavaikutukset korjaantuvat, jos ne havaitaan varhain. Jos haittavaikutuksia esiintyy, joko annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin vastatoimiin (mukaan lukien kalsiumfolinaatin käyttö). Metotreksaattihoidon saa aloittaa uudelleen vain erityistä varovaisuutta noudattaen, kun hoidon tarve on arvioitu huolellisesti. Myös mahdollista toksisuuden uusiutumista on seurattava erittäin tarkkaavaisesti.

Merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat hematopoiettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset häiriöt.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Harvinainen: Infektio (mukaan lukien inaktiivisten kroonisten infektioiden uudelleenaktivoituminen), sepsis, *Pneumocystitis jiroveci* –keuhkokuume.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Hyvin harvinainen: lymfooma (katso alla oleva ”kuvaus”).

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia, anemia, trombositopenia

Melko harvinainen: pansytopenia

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi, vaikeat luuydinsuppressiojaksot, lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”)

Tuntematon: eosinofilia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki

Tuntematon: anafylaktinen reaktio, immunosuppressio.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: diabeteksen puhkeaminen.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: masennus, sekavuus

Harvinainen: mielialanvaihtelut.

Hermosto

Yleinen: päänsärky, väsymys, uneliaisuus

Melko harvinainen: heitehuimaus

Hyvin harvinainen: kipu, lihasheikkous, parestesia/hypoestesia, makuaistin muutokset (metallin maku), kouristukset, meningismi, akuutti aseptinen meningiitti, paralyysi
Tuntematon: enkefalopatia/leukoencefalopatia.

Silmät

Harvinainen: näköhäiriöt, sidekalvotulehdus
Hyvin harvinainen: näön heikkeneminen, retinopatia.

Sydän

Harvinainen: perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, perikardiaalinen tamponaatio.

Verisuonisto

Harvinainen: hypotensio, tromboembooliset tapahtumat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti, usein eosinofiliaan liittyneenä (ks. kohta 4.4). Mahdollisesti vakavaan keuhkovaurioon (interstitiaalipneumoniitti) viittaavia oireita ovat: kuiva, limaa irrottamaton yskä, hengenahdistus ja kuume (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: faryngiitti

Harvinainen: keuhkofibroosi, hengenahdistus ja astma, pleuraeffuusio

Tuntematon: nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto.

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleinen: stomatiitti, dyspepsia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, vatsakipu

Yleinen: suun haavaumat, ripuli

Melko harvinainen: maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto, enteriitti, oksentelu, haimatulehdus

Harvinainen: ientulehdus

Hyvin harvinainen: hematemeesi, hematorrea, toksinen megakoolon.

Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4)

Hyvin yleinen: kohonnut transaminaasiarvot (ASAT; ALAT; alkalinen fosfataasi, bilirubiini)

Melko harvinainen: kirroosi, fibroosi ja maksan rasvoittuminen, seerumin albumiinin väheneminen.

Harvinainen: akuutti hepatiitti

Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: eksanteema, eryteema, kutina

Melko harvinainen: valoherkkyys, hiustenlähtö, reumakyhmyjen lisääntyminen, vyöruusu, vaskuliitti, herpetiformiset iho-oireet, urtikaria

Harvinainen: lisääntynyt pigmentaatio, akne, ekkymoosi, petekiat, allerginen vaskuliitti

Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, akuutti kynnenvierustulehdus, furunkuloosi, telangiektasia

Tuntematon: hikirauhastulehdus, *erythema multiforme*, kynsien irtoaminen, ihon kesiminen / eksfoliativinen dermatiitti.

Psoriaattiset leesiot voivat pahentua samanaikaisen UV-säteilyn ja metotreksaattihoidon aikana.

Säteilyn aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttama voivat ilmetä uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-reaktio).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi

Harvinainen: rasisuurtuma.

Tuntematon: leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva).

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: virtsarakon tulehdus ja haavaumat, heikentynyt munuaisten toiminta, virtsaamishäiriöt

Harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, elektrolyyttihäiriöt

Tuntematon: proteinuria.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: emättimen tulehdus ja haavaumat

Hyvin harvinainen: libidon heikkeneminen, impotenssi, gynekomastia, oligospermia, kuukautishäiriöt, emätinvuodot.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: kuume, infektio, haavojen hidas paraneminen, hypogammaglobulinemia

Hyvin harvinainen: injektiokohdan paikalliset vauriot (steriilien abskessien muodostuminen, rasvakudoksen tuhoutuminen) lihakseen tai ihon alle annon jälkeen

Tuntematon: vilunväreet, heikkous, injektiokohdan nekroosi, turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lymfooma / lymfoproliferatiiviset sairaudet: joistakin yksittäisistä lymfooman ja muiden lymfoproliferatiivisten sairauksien tapauksista on ilmoitettu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä.

Haittavaikutusten ilmaantuminen ja vaikeusaste ovat suhteessa annostasoon ja antotiheyteen. Koska vakavia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, lääkärin on ehdottomasti seurattava potilaiden tilaa säännöllisesti lyhyin väliajoin.

Ihon alle annettu metotreksaatti on paikallisesti hyvin siedetty. Vain lieviä paikallisia ihoreaktioita on havaittu, ja ne vähenevät hoidon aikana.

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

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoeettiseen järjestelmään.

Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksissa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia neutraloiva vasta-aine.

Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa on annettava tunnin kuluessa vähintään metotreksaatin vaikutuksen kumoamiseen riittävä annos kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen, ja antoa on jatkettava, kunnes seerumin metotreksaattipitoisuus on alle 10^{-7} mol/l.

Massiivisissa yliannostustapauksissa nesteytys ja virtsan alkalisointi saattavat olla aiheellisia metotreksaatin ja sen metaboliittien saostumisen ehkäisemiseksi munuaistiehyissä. Hemodialyysin ja peritoneaalidialyysin ei ole todettu edistävän metotreksaatin eliminaatiota. Metotreksaatin on ilmoitettu puhdistuvan tehokkaasti high flux -dialyysilaitteella toteutetun akuutin, jaksottaisen hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX03.

Antireumaattinen lääkevalmiste kroonisten tulehduksellisten reumasairauksien ja juveniilin idiopaattisen polyartriitin hoitoon. Immuunivastetta muuntava ja tulehdusta ehkäisevä tai lievittävä lääke.

Vaikutusmekanismi

Metotreksaatti on foolihappoantagonisti, joka kuuluu antimetaboliiteiksi kutsuttujen solunsalpaajien ryhmään. Se estää kilpailevasti dihydrofolaaatin reduktasia, ja estää siten DNA- ja RNA-synteesiä. Vielä ei tiedetä, perustuuko metotreksaatin teho psoriaasin, nivelpsoriaasin ja nivelreuman hoidossa sen tulehdusta lievittävään vai immunosuppressiiviseen vaikutukseen eikä sitä, missä määrin metotreksaatin aiheuttama solunulkoisen adenosiinipitoisuuden suureneminen tulehdusalueilla lisää näitä vaikutuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ihon alle, laskimoon ja lihakseen annettujen injektioiden hyötyosuudet ovat keskenään samankaltaiset ja lähes 100 %.

Jakautuminen

Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu seerumin proteiineihin. Kudoksiin jakautumisen jälkeen suuria polyglutamaatin muodossa olevia pitoisuuksia löytyy erityisesti maksasta, munuaisista ja pernasta, joissa ne säilyvät viikkoja tai kuukausia. Pieninä annoksia käytettäessä hyvin pieniä metotreksaattimääriä kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen.

Biotransformaatio

Noin 10 % metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksassa. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

Eliminaatio

Metotreksaatti erittyy pääasiassa muuttumattomana ensisijaisesti munuaisten kautta glomerulussuodatuksen avulla ja aktiivisesti erittymällä proksimaalisissa tubuluksissa. Metotreksaatista noin 5–20 % ja 7-hydroksimetotreksaatista 1–5 % eliminoituu sapen kautta. Enterohepaattinen verenkierto on huomattava.

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 6–7 tuntia, mutta se vaihtelee suuresti (3-17 tuntia). Puoliintumisaika voi pitkittyä 4-kertaiseksi normaalista potilailla, joilla on myös kolmas jakautumistila (pleuraeffuusio, askites).

Erytyiset potilasryhmät

Eliminoituminen on huomattavasti hitaampaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Eliminaation heikentymisestä maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäkestoiset toksisuustutkimukset hiirillä, rotilla ja koirilla osoittivat toksisia vaikutuksia, kuten mahasuolikanavan vaurioita, myelosuppressiota ja maksatoksisuutta.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Pitkäkestoiset tutkimukset rotilla, hiirillä ja hamstereilla eivät viitanneet metotreksaatin tuumorigeenisuuteen. Metotreksaatti aiheuttaa geeni- ja kromosomimutaatioita sekä *in vitro* että *in vivo*. Sillä epäillään olevan mutageenisia vaikutuksia ihmisessä.

Reproduktiotoksisuus

Teratogeenisiä vaikutuksia on havaittu neljällä eläinlajilla (rotilla, hiirillä, kaneilla ja kissoilla). Reesusapinoilla ei ilmennyt epämuodostumia, joiden osalta vertailu ihmisiin olisi mahdollista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Lääkevalmiste on saatavana esitötetyissä 1 ml:n ruiskuissa, jotka on valmistettu värittömästä lasista (tyypin 1 lasia) ja joissa on klorobutyylimusta valmistettu männän pysäytin, injektioneula ja neulansuojus.

0,3 ml:n esitötetty ruisku: pakkauksessa on 1, 4, 5, 6, 10 tai 12 ruiskua
0,4 ml:n esitötetty ruisku: pakkauksessa on 1, 4, 5, 6, 10 tai 12 ruiskua
0,6 ml:n esitötetty ruisku: pakkauksessa on 1, 4, 5, 6, 10 tai 12 ruiskua
0,8 ml:n esitötetty ruisku: pakkauksessa on 1, 4, 5, 6, 10 tai 12 ruiskua
1,0 ml:n esitötetty ruisku: pakkauksessa on 1, 4, 5, 6, 10 tai 12 ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä on noudatettava sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia paikallisia ohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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 vähentämiseksi 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.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Nestettä saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia ja jos pakkaus on ehjä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32125

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. huhtikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.9.2020

