

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trexan 2,5 mg tabletit

Trexan 10 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trexan 2,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa (vedetöntä) metotreksaattia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 77,8 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Trexan 10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 10 mg:aa (vedetöntä) metotreksaattia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 311,2 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Trexan 2,5 mg tabletit:

Keltainen, pyöreä, päällystämätön litteä tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ORN 57; halkaisija 6 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Trexan 10 mg tabletit:

Keltainen, kapselinmuotoinen, kupera, päällystämätön tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ORN 59 ja toisella puolella jakouurre; pituus 14 mm ja leveys 6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- *Reuman hoito:* Aktiivinen nivelreuma aikuisilla
- *Psoriaasin hoito:* Vaikea itsepintainen ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla
- *Sytostaatti:* Ylläpitohoito akuutissa lymfoblastileukemiassa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### **Tärkeä Trexan-valmisteen (metotreksaatin) annostusta koskeva varoitus:**

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

Lääkettä määrävän lääkärin on varmistettava, että potilaat tai heidän hoitajansa pystyvät noudattamaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua.

Potilaalle on kerrottava selkeästi, että reumatautien, psoriaasin tai vaikean nivelpsoriaasin hoidossa metotreksaattia annetaan **vain kerran viikossa**. Lääkkeen määräjän tulee merkitä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

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).

#### Nivelreuma

Tavanomainen annos on 7,5–15 mg kerran viikossa. Annosta voidaan suurentaa asteittain optimaalisen hoitovasteen aikaansaamiseksi, mutta 25 mg:n kokonaisviikkoannosta ei saa ylittää. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään pienimpään tehokkaaseen annokseen, joka saavutetaan useimmiten kuuden viikon kuluessa.

#### Psoriaasi

Ennen varsinaisen hoidon aloittamista potilaalle on suotavaa antaa 2,5–5 mg:n koeannos, jotta voidaan sulkea pois odottamattomat toksiset vaikutukset. Jos tarkoituksenmukaiset laboratoriotutkimukset ovat viikon kuluttua normaaleja, aloitetaan hoito. Tavallinen annos on 7,5–15 mg kerran viikossa. Tarvittaessa kokonaisviikkoannosta voidaan suurentaa 25 mg:aan asti. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään pienimpään tehokkaaseen annokseen hoitovasteen mukaan, joka saavutetaan useimmiten 4–8 viikon kuluessa.

Potilaalle on kerrottava selkeästi hoitoon liittyvistä riskeistä, ja hoitavan lääkärin pitää kiinnittää erityistä huomiota maksatoksisuuden merkkeihin ja tarkistaa maksan toimintaa kuvaavia laboratoriarvoja ennen metotreksaattihoidon aloittamista ja 2–4 kuukauden välein hoidon aikana. Hoidon aikana pyritään vähentämään lääkitystä niin, että annos on mahdollisimman pieni ja annostusten välinen tauko mahdollisimman pitkä. Metotreksaattihoidon ansiosta tavanomaiseen paikallishoitoon palaaminen voi olla mahdollista, ja tähän on myös pyrittävä.

#### Sytostaatti

##### Annostus akuutin lymfoblastileukemian yhteydessä

Metotreksaattia käytetään pieninä annoksina akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavien vähintään 3-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten ylläpito-hoidossa osana kompleksia hoito-ohjelmaa yhdessä muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoito-ohjelmia.

Yleisesti hyväksytyjen kerta-annosten vaihteluväli on 20–40 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan neliometriä kohti ja se annetaan yleensä kerran viikossa.

Jos metotreksaattia annetaan solunsalpaajahoitojen kanssa, mahdollinen päällekkäinen toksisuus muiden lääkevalmisteiden aineosien kanssa on otettava huomioon. Suuremmat annokset on annettava parenteraalisesti.

#### Pediatriiset potilaat

Metotreksaattia on käytettävä pediatriisilla potilailla varoen. Hoidossa on noudatettava kulloinkin voimassa olevia lasten hoito-ohjelmia. Annokset perustuvat yleensä potilaan kehon pinta-alaan, ja ylläpito-hoidossa on kyse pitkäaikaisesta hoidosta.

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

## Erityiset potilasryhmät

### Käyttö iäkkäille

Metotreksaattia on käytettävä erittäin varoen iäkkäille potilaille, ja annoksen pienentämistä pitää harkita, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä.

### Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville

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

#### *Annossuositukset*

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

Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

### Maksan vajaatoiminta

Metotreksaattia on annettava hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Metotreksaatin käyttö potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt merkittävästi, on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Käyttö potilaille, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraeffuusio, askites)

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

### Erityisesti huomioitavaa

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

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkittävä maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi
- Merkittävä munuaisten vajaatoiminta
- Aiemmin todetut verisoluihin liittyvät muutokset, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- Vaikeat akuutit tai krooniset infektiot ja immuunipuutosoireyhtymät
- Suutulehdus, suuontelon haavaumat ja tiedossa oleva aktiivinen ruuansulatuskanavan haavaumasairaus
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Elävällä rokotteella rokottaminen on vasta-aiheista metotreksaattihoidon aikana.

Lisäksi muissa kuin onkologisissa käyttöaiheissa

- Raskaus (ks. kohta 4.6).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Varoitukset

Metotreksaattia saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta antimetaboliittikemoterapiasta.

Lääkkeen määrääjän tulee merkitä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaat ymmärtävät sen, että reumatautien, psoriaasin tai vaikean nivelpsoriaasin hoidossa Trexan-valmiste (metotreksaatti) otetaan vain kerran viikossa. Potilaille on kerrottava, kuinka tärkeää on noudattaa ohjetta lääkkeen ottamisesta kerran viikossa.

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

Lääkäriin on syytä informoida potilasta metotreksaattihoitoon liittyvien hengenvaarallisten tai vakavien toksisten reaktioiden vaarasta, ja potilaita on seurattava jatkuvasti. Potilaita on seurattava hoidon aikana asianmukaisesti, jotta mahdollisten toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida mahdollisimman nopeasti.

Potilasta on seurattava erityisen tarkasti aiemman (etenkin lantion alueen) sädehoidon jälkeen, vertamuodostavan järjestelmän toiminnan heikkenemisen (esim. aiemman sädehoidon tai solunsalpaajahoidon) jälkeen, yleistilan heikkenemisen jälkeen sekä jos potilas on iäkäs tai hyvin nuori lapsi.

Koska toksiset reaktiot voivat olla vaikeita tai jopa kuolemaan johtavia, hoitavan lääkäriin on kerrottava potilaille perusteellisesti niihin liittyvistä riskeistä (myös toksisuuden varhaisista löydöksistä ja oireista) ja suositeltavista turvallisuustoimista. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisista yliannostuksen oireista heti lääkäriin ja yliannostuksen oireita on tarkkailtava (myös säännöllisten laboratoriotestien avulla).

Toksisuus, etenkin luuydinsuppressio, voi lisääntyä huomattavasti, silloin kun annos on yli 20 mg/viikko.

Koska munuaisten vajaatoiminta hidastaa metotreksaatin erittymistä, tällaisten potilaiden hoidossa on oltava erityisen varovainen ja käytettävä vain pientä metotreksaattiannosta (ks. kohta 4.2).

Metotreksaattia saa käyttää vain suurta varovaisuutta noudattaen tai ei lainkaan potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus, etenkin alkoholiin liittyvä/liittynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

### Hedelmällisyys ja lisääntyminen

#### Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja jonkin 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 - lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiön epämuodostumia. Siksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa on varmistettava ennen Trexan-valmisteen käyttöä, ettei nainen ole raskaana. Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

#### Suosittelut tutkimukset ja turvallisuuteen liittyvät toimenpiteet

##### Ennen hoidon aloittamista tai sen aloittamista uudelleen toipumisvaiheen jälkeen

Täydellinen verenkuva, johon kuuluu erittelylaskenta ja verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkojen röntgenkuva sekä munuaisten toimintakokeet. Tuberkuloosi sekä hepatiitti B ja C on poissuljettava, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

##### Hoidon aikana

Jäljempänä luetellut kokeet on otettava viikoittain kahden ensimmäisen viikon aikana ja sitten joka toinen viikko kuukauden ajan. Sen jälkeen kokeet on otettava leukosyyttiarvon ja potilaan tilan vakauden mukaan vähintään kerran kuussa seuraavien kuuden kuukauden aikana ja sitten vähintään joka kolmas kuukausi.

Seurannan lisäämistä on harkittava annoksen suurentamisen yhteydessä. Varsinkin iäkkäitä potilaita on seurattava lyhyin väliajoin toksisuuden varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.2).

- Suun ja kurkun tutkimus limakalvomuutuosten varalta.
- Täydellinen verenkuva, johon kuuluu erittelylaskenta ja verihiutaleet. Metotreksaatin indusoima hematopoeettinen suppressio voi ilmetä äkillisesti myös näennäisesti turvallisina pidettyjen annostusten yhteydessä. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä vähenee vakavasti, hoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen tukihoito on aloitettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärille kaikista infektiioon viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) käyttävien potilaiden verenkuva ja verihiutaleiden määrää on seurattava tiiviisti.
- Maksan toimintakokeet – erityistä huomiota on kiinnitettävä maksatoksisuuden esiintymiseen. Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa tai biopsioissa ilmenee jotakin poikkeavaa tai jos sellaista kehittyä hoidon aikana. Poikkeavien arvojen pitäisi palautua normaaliksi kahden viikon kuluessa, jonka jälkeen hoitoa voidaan jatkaa lääkärin harkinnan perusteella.

Seerumin maksaentsyymiarvojen testaus – Noin 13–20 %:lla potilaista esiintyy väliaikaista transaminaasiarvojen kaksin- tai kolminkertaistumista. Pitkittyneesti poikkeavat maksaentsyymiarvot ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden pieneneminen voivat viitata vaikeaan maksatoksisuuteen. Reumaan liittyvissä käyttöaiheissa ei ole sellaista näyttöä, joka tukisi maksabiopsioiden käyttöä maksatoksisuuden seurannassa. Psoriaasipotilailla maksabiopsian tarve ennen hoitoa ja sen aikana on kiistanalaista.

Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta voidaan määrittää, ovatko sarjoittaiset maksan toimintakokeet tai tyypin III kollageenin propeptidimääritykset asianmukaiset maksatoksisuuden havaitsemiseksi. Arvioinnilla pitäisi pystyä erottelemaan, kenellä potilailla on riskitekijöitä ja kenellä ei. Riskitekijöitä ovat esimerkiksi aiempi alkoholin liikakäyttö, pitkittyneesti koholla olevat maksaentsyymiarvot, sairastettu maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus suvussa, diabetes mellitus, lihavuus ja aiempi huomattava altistuminen maksatoksille lääkevalmisteille tai kemikaaleille sekä aiempi pitkäaikainen metotreksaattihoidon tai vähintään 1,5 gramman kumulatiivinen kokonaisannos.

Jos maksaentsyymiarvot ovat jatkuvasti koholla, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Tämän lääkevalmisteen maksaan kohdistuvien mahdollisten toksisten vaikutusten vuoksi metotreksaattihoidon aikana ei tulisi käyttää muita maksatoksia lääkevalmisteita, ellei se ole

*kiireellisesti välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä on vältettävä tai vähennettävä (ks. kohta 4.5). Muita maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) samanaikaisesti käyttävien potilaiden maksaentsyymiarvoja on seurattava tiiviisti. Sitä on harkittava myös annettaessa hematotoksisia lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta sairastavien potilaiden hoito edellyttää erityistä varovaisuutta, koska on yksittäisiä tapauksia, joissa potilaalle on kehittynyt maksakirroosi ilman, että transaminaasiarvot olisivat kohonneet metotreksaattihoidon aikana.

- Munuaisten toimintaa on seurattava munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee, annosta on pienennettävä. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, metotreksaattihoidoa ei saa antaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoidoa 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 metotreksaattihoidon aloittamisen jälkeen.

- Hengityselinten tutkimus – potilaita on seurattava keuhkojen toimintahäiriön oireiden varalta, ja keuhkojen toimintakokeet on tarvittaessa tehtävä. Metotreksaattihoidon aikana ilmaantuvat keuhkoihin liittyvät oireet (etenkin kuiva, limaa irrottamaton yskä) tai epäspesifinen pneumoniitti voivat olla merkkejä mahdollisesta vaarallisesta vauriosta, ja ne edellyttävät hoidon lopettamista ja huolellista seuranta. Vaikka kliininen kuva vaihtelee, metotreksaattista johtuvista keuhkosairauksista kärsivillä potilailla on tyypillisesti kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai hypoksemiaa. Keuhkojen röntgenkuva on otettava, jotta infektio voidaan sulkea pois. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkokuumeita, johon liittyy veren eosinofiliaa, voi esiintyä, ja myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Potilaille on kerrottava keuhkokuumeen riskistä, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy jatkuva yskä tai jatkuvaa 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.

Metotreksaattihoidon lopettaminen potilailta, joilla on keuhko-oireita, ja heidät on tutkittava viipymättä (keuhkoröntgen mukaan luettuna) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos epäillään metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoidoa saa aloittaa uudestaan.

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

Metotreksaattihoidon aikana voi ilmaantua myös opportunistisia infektioita, kuten *Pneumocystis*-keuhkokuume, ja ne voivat myös olla hengenvaarallisia. Jos potilaalle kehittyy keuhko-oireita, *Pneumocystis*-keuhkokuumeen mahdollisuus on otettava huomioon.

Eriyistä varovaisuutta vaativat potilaat, joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava myös inaktiivisten kroonisten infektioiden (esimerkiksi herpes zosterin, tuberkuloosin, hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n) yhteydessä, koska näiden infektioiden aktivoituminen on mahdollista.

### Munuaisten vajaatoiminta ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski

Koska metotreksaatti poistuu pääasiassa munuaisten kautta, pitoisuuden suurenemista voidaan olettaa esiintyvän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja se voi johtaa vaikeisiin haittavaikutuksiin.

Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa (esimerkiksi iäkkäillä potilailla), potilasta on seurattava tavallista lyhyemmin väliajoin. Näin on tehtävä erityisesti silloin, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminoitumiseen tai jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. tulehduskipulääkkeet) tai jotka voivat mahdollisesti heikentää hematopoiesiaa (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten toimintahäiriöitä, mukaan lukien lievä munuaisten vajaatoiminta, tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Myös kuivuminen voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. (Ks. munuaisten toiminnan seuranta)

### Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksensa vuoksi metotreksaatti saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten kokeiden tuloksiin. Potilaalle ei tule antaa samanaikaisesti rokotetta, joka sisältää eläviä viruksia.

### Pahanlaatuiset lymfoomat

Potilaille, joita hoidetaan pieniannoksisella metotreksaatilla, voi kehittyä pahanlaatuisia lymfoomia, jolloin hoito on lopetettava. Jos lymfoomat eivät häviä itsekseen, on aloitettava sytotoksinen hoito.

### Keuhkopussin nestekertymät tai askites

Keuhkopussin nestekertymät tai askites on tyhjennettävä ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

### Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai suutulehdus

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai suutulehdus, voivat lisätä toksisuutta, koska vaikuttavan aineen pitoisuus suurenee. Tällöin metotreksaattihoido on lopetettava, kunnes oireet ovat hävinneet.

Vaikuttavan aineen pitoisuuden mahdollinen suureneminen on tärkeää määrittää 48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta, sillä muutoin voi ilmetä korjaantumaton metotreksaattitoksisuus.

Ripuli ja haavainen suutulehdus voivat olla merkkejä toksisista vaikutuksista ja edellyttää hoidon lopettamista. Muutoin voi kehittyä vertavuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suolen puhkeaminen. Jos verioksentelua, mustia ulosteita tai veriulosteita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

### Foolihappolisä

Jos akuuttia metotreksaattitoksisuutta ilmaantuu, potilas saattaa tarvita foliinihappohoitoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, joka aiheuttaa esimerkiksi ruuansulatuskanavan oireita, suutulehdusta, alopesiaa ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.

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

### Vitamiinivalmisteet

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehokkuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Ihotulehdus ja auringonpolttama

Säteilyn aiheuttama ihotulehdus ja auringonpolttama voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (uusiutuvat reaktiot). Psoriaattiset leesiot voivat pahentua samanaikaisen UV-säteilyn ja metotreksaattihoidon aikana.

#### Ihoon kohdistuva toksisuus

Metotreksaatin kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen on ilmoitettu vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita rakkuloivia ihoreaktioita, mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

#### Enkefalopatia/leukoencefalopatia

Koska metotreksaattilla hoidetuilla yksittäisillä syöpäpotilailla on esiintynyt enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, sitä ei voida poissulkea myöskään niiltä potilailta, joita hoidetaan muiden kuin syöpään liittyvien käyttöaiheiden vuoksi.

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Maksatoksiset aineet*

Metotreksaatin maksaan kohdistuvien mahdollisten toksisten vaikutusten vuoksi metotreksaattihoidon aikana ei pidä käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, potilasta on seurattava maksatoksisuuden merkkien ja oireiden varalta tarkoin, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen tiiviimpi seuranta. Alkoholien käyttöä on vältettävä tai sen käyttö on vähennettävä minimiin (ks. kohta 4.4).

Mahdollisesti maksatoksisia aineita ovat mm. retinoidit (esim. asitretriini, etrenitaatti), atsatiopriini ja leflunomidi.

##### *Hematotoksiset aineet*

Metotreksaattihoidon aikana ei saa ottaa hematotoksisia lääkevalmisteita. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava hematotoksisuuden merkkien ja oireiden varalta tarkoin, mukaan lukien veren kuvan ja verihiutalemäärän tiivis seuranta (ks. kohta 4.4).

Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esim. metamiisolin) anto suurentaa metotreksaatin aiheuttamien vaikeiden hematotoksisten vaikutusten todennäköisyyttä. Samanaikainen leflunomidin anto suurentaa pansytopenian riskiä.

Jos potilaalle annetaan (esi)hoitoa luuytimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini), on otettava huomioon, että verenmuodostus voi heiketä voimakkaasti.

Folaattiantagonistien, kuten trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annon on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttavan akuutin megaloblastisen pansytopenian.

##### *Folaattipitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet ja foolihappoa sisältävät vitamiinivalmisteet*

Folaatinpuutosta aiheuttavien valmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikainen anto saattaa lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava, jos potilaalla on jo foolihaponpuutos.

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

voidaankin heikentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Vaikka metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi lisätä metotreksaatin tehoa ja sulfasalatsiinin aiheuttaman foolihapposynteesin estymisen seurauksena sen haittavaikutuksia, näitä haittavaikutuksia on kuitenkin havaittu vain harvoissa yksittäistapauksissa useiden tutkimusten kuluessa.

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehokkuutta (ks. kohta 4.4).

### *Siklosporiini*

Siklosporiini voi voimistaa metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Tällainen yhdistelmä aiheuttaa riskin liiallisesta immunosuppressiosta, johon puolestaan liittyy lymfoproliferaation riski.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Yhteisvaikutukset, jotka voivat suurentaa metotreksaattipitoisuutta*

Potilasta on seurattava tiheään, erityisesti jos hänelle annetaan suuria metotreksaattiannoksia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät metotreksaatin sitoutumista proteiineihin, metotreksaatin eliminaatiota tai jotka aiheuttavat munuaisvaurioita. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava metotreksaattiannoksen muuttamista. Seerumin metotreksaattipitoisuuden seuranta voi olla hyödyllistä.

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 muun muassa seuraavat tietyt lääkkeet vähentävät tätä sitoutumista, jolloin samanaikainen käyttö voi lisätä toksisuutta: suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, tiatsididiureetit, sulfonamidit, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, amidopyriini johdannaiset, doksorubisiini, p-aminobentsoiinihappo, jotkin antibiootit (kuten penisilliini, tetrasykliinit, kloramfenikoli).

Toksisuus saattaa myös lisääntyä, kun pieniannoksiseen metotreksaattiin yhdistetään tulehduskipulääkkeitä tai salisylaatteja. Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa munuaisvaurion.

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä on suurentunut tai pysynyt pitempään mahdollisesti toksisella tasolla. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa näitä kahta lääkettä samanaikaisesti.

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 on metotreksaatin ja pantopratsolin yhteiskäytön yhteydessä ilmoitettu 7-hydroksimetotreksaatin metaboliitin munuaispoistuman estymisestä, johon liittyi lihaskipuja 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 anto suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana suurentaa munuaistoiminnan heikkenemisen riskiä. Metotreksaatin puhdistuman hidastuminen on otettava huomioon yhteiskäytössä muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden kanssa.

#### *Yhteisvaikutukset, jotka voivat pienentää metotreksaattipitoisuutta*

Entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni) samanaikainen käyttö voi vähentää metotreksaatin altistusta ja heikentää sen hoitovastetta. Jos näitä käytetään samanaikaisesti, on harkittava metotreksaattiannoksen muuttamista. Seerumin metotreksaattipitoisuuden seurannasta voi olla hyötyä.

Kolestyramiini keskeyttää enterohepaattisen kierron ja voi siten suurentaa metotreksaatin eliminaatiota muuta kautta kuin munuaisteitse. Jos kolestyramiinin antoa ei voida välttää, kolestyramiini- ja metotreksaattiannokset on annettava mahdollisimman erillään toisistaan.

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

#### *Metotreksaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

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

On huomattava, että metotreksaattilla on farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia 5-fluorourasiilin kanssa (5-fluorourasiilin puoliintumisaika pitenee). Jos samanaikainen anto on tarpeen, potilasta on seurattava 5-fluorourasiilin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista on harkittava tarpeen mukaan.

#### *Teofylliini ja kofeiini*

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista pitää välttää metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin ja metyyliksantiinien mahdollinen yhteisvaikutus adenosiniireseptoreissa voi heikentää metotreksaatin tehoa.

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

#### *Infektoriski ja rokotukset*

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen anto samanaikaisesti sytostaatteja saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikeita ja kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.3). Koska metotreksaatti voi vaikuttaa immuunijärjestelmään, se voi vääristää rokotus- ja tutkimustuloksia (immunologiset toimenpiteet immuunireaktion selvittämiseksi). Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava metotreksaatin ja immunomoduloivien lääkevalmisteiden yhdistelmäkäytössä etenkin ortopedisen kirurgian yhteydessä suuren infektioalttiuden vuoksi.

#### *Sädehoito*

Sädehoito metotreksaatin käytön aikana voi suurentaa pehmytkudos- tai luunekroosin riskiä (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

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.

ehkäisytaun 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 ehkäisy menetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä metotreksaattihoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

### Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana käyttöaiheissa, jotka eivät ole onkologisia (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehittymisen varmistamiseksi.

Eläinkokeissa metotreksaatilla on havaittu lisääntymistoksisuutta 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 oleva suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla.

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

Onkologisissa käyttöaiheissa metotreksaattia ei saa antaa raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoidon hyötyjä on verrattava tapauskohtaisesti mahdolliseen sikiön kohdistuvaan riskiin. Jos metotreksaattia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi ottaessaan metotreksaattia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta riskistä.

### Imetys

Metotreksaatti erittyä ihmisen rintamaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imeväisikäisissä, joten hoito on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on näin ollen lopetettava ennen hoitoa.

### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Metotreksaattihoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja huimausta, joilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat annoksen suuruudesta, antotiheydestä, antotavasta ja altistusajasta.

Antineoplastisessa hoidossa myelosuppressio ja mukosiitti ovat metotreksaatin annosta rajoittavia toksisia vaikutuksia. Näiden reaktioiden vaikeusaste riippuu metotreksaatin annoksesta, antotavasta ja annon kestosta. Mukosiitti ilmenee yleensä noin 3–7 päivän kuluttua metotreksaatin annosta, ja tästä muutamaa päivää myöhemmin ilmenee leukopeniaa ja trombositopeniaa. Jos potilaan eliminaatiomekanismit ovat kunnossa, myelosuppressio ja mukosiitti korjaantuvat yleensä 14–28 päivässä.

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat myelosuppressio, keuhkotoksisuus, maksatoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Metotreksaattilla yleisimmin (hyvin yleisiä) havaittuja haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan häiriöt (esim. suutulehdus, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], bilirubiini, alkalinen fosfataasi). Muita usein (yleisiä) esiintyviä haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombositopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaali-alveoliitti/pneumoniitti, johon liittyy usein eosinofiliaa, suun haavaumia, ripulia, eksanteemaa, eryteemaa ja kutinaa.

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste määräytyvät metotreksaatin annostuksen ja antotiheyden mukaan. Koska vaikeita haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, on välttämätöntä, että hoitava lääkäri seuraa potilaita tiiviisti (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

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).

|  |               |         |                   |             |                   |            |
|--|---------------|---------|-------------------|-------------|-------------------|------------|
|  | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|--|---------------|---------|-------------------|-------------|-------------------|------------|

|   | Hyvin yleinen | Yleinen  | Melko harvinainen   | Harvinainen  | Hyvin harvinainen   | Tuntematon                            |
|---|---------------|--|---|--|---|---------------------------------------|
| Infektiot   |               | Infektiot                                      | Opportunistiset infektiot   | <i>Herpes zoster</i><br>Sepsis<br>Inaktiivisen kroonisen infektion uudelleenaktivoituminen | <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume  | Kuolemaan johtava sepsis              |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) |               |  | Lymfooma <sup>1</sup>   |  |   |                                       |
| Veri ja imukudos  |               | Leukopenia<br>Trombosytopenia<br>Anemia        | Luuydindepressio<br>Pansytopenia<br>Agranulosytoosi<br>Hematopoeettiset sairaudet | Megaloblastianemia   | Hypogammaglobulinemia<br>Aplastinen anemia<br>lymfoproliferatiivinen sairaus<br>neutropenia<br>lymfoadenopatia  | Eosinofilia                           |
| Immuunijärjestelmä  |               |  | Anafylaktistyyppinen reaktio,<br>allergiset reaktiot<br>Anafylaktinen sokki       |  | Immunsuppressio   |                                       |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus   |               |  | Diabetes mellitus   |  |   |                                       |
| Psyykkiset häiriöt  |               |  | Masennus<br>Sekavuus  | Mielialan vaihtelu   | Unettomuus  |                                       |
| Hermosto  |               | Päänsärky<br>Huimaus<br>Väsymys<br>Uneliaisuus | Konvulsiot<br>Kiertohuimaus   | Hemipareesi<br>Pareesi   | Aivoedeema<br>Akuutti aseptinen meningiitti, johon liittyy meningismi (paralyysi, oksentelu)<br>Ärtyneisyys<br>Dysartria<br>Afasia<br>Letargia<br>Ohimenevä lievä kognitiivinen toimintahäiriö<br>Dysartria<br>Epätavalliset kallotuntemukset<br>Kipu,<br>lihasheikkous<br>Parestesia/hypoestesia<br>Makuaistin muutokset (metallinen maku) | Enkefalopatia /<br>Leukoencefalopatia |
| Silmät  |               |  |   | Vaikeat näköhäiriöt  | Sidekalvotulehdus<br>Heikentynyt näkökyky<br>Verkkokalvosairaus   |                                       |

|  | Hyvin yleinen   | Yleinen  | Melko harvinainen  | Harvinainen   | Hyvin harvinainen  | Tuntematon  |
|--|---|--|--|---|--|---|
| Sydän                                    |   |  |  | Sydänpussin nestekertymä<br>Perikardiitti<br>Sydäntamponaatio   |  |   |
| Verisuonisto                             |   |  | Nenäverenvuoto   | Hypotensio<br>Tromboembolia   | Vaskuliitti  |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |   | Interstitiaalialveoliitti/-pneumoniitti (voi olla kuolemaan johtava) | Interstitiaalinen fibroosi   | Hengityshalvaus<br>Hengenahdistus<br>Nielutulehdus <sup>2</sup><br>Keuhkoastma  | Krooninen interstitiaalinen obstruktiivinen keuhkosairaus<br>Keuhkopussin-tulehdus<br>Kuiva yskä<br>Pleuraeffuusio | Alveoliitti<br>Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto                   |
| Ruoansulatuselimi-<br>stö <sup>3</sup>   | Suutulehdus<br>Anoreksia<br>Pahoinvointi<br>Oksentelu<br>Dyspepsia<br>Vatsakipu                     | Suun haavaumat<br>Ripuli   | Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto  | Haimatulehdus<br>Gingiviitti<br>Enteriitti<br>Meleena   | Toksinen megakoolon<br>Verioksennukset   |   |
| Maksa ja sappi                           | Suurentunut alkalinen fosfataasi ja bilirubiini<br>Kohonneet transaminaasi pitoisuudet (ALAT, ASAT) |  | Maksakirroosi, fibroosi ja maksan rasvoittuminen<br>Pientynyt seerumin albumiini   | Maksatoksisuus<br>Akuutti hepatiitti  | Kroonisen maksatulehduksen uudelleen aktivoituminen<br>Maksan vajaatoiminta  |   |
| Iho ja ihonalainen kudus                 |   | Punoittava ihottuma<br>Eksanteema<br>Kutina<br>Alopesia              | Allerginen vaskuliitti<br>Herpeksen kaltaiset iho-oireet<br>Stevens–Johnsonin oireyhtymä<br>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi<br>Reumakyhmyjen lisääntyminen<br>Ihon pigmentaation lisääntyminen<br>Haavojen paranemisen hidastuminen | Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen<br>Valoyliherkkyys<br>Akne<br>Petekia<br>Depigmentaatio<br>Urtikaria<br>Eryteema multiforme<br>Kivulias psoriaasi-ihottuman vaurio<br>Ihon haavaumat<br>Onykolyysi | Akuutti paronykia<br>Telangiektasiat<br>Furunkuloosi<br>Mustelmat<br>Hikirauhastulehdus                            | Ihon kesiminen / eksfoliativien dermatiitti                         |
| Luusto, lihakset ja sidekudos            |   |  | Osteoporoosi<br>Nivelkipu<br>Lihaskipu   | Rasitusmurtuma  |  | Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtava) |

|   | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen   | Harvinainen                          | Hyvin harvinainen   | Tuntematon   |
|---|---------------|---------|---|--------------------------------------|---|--|
| Munuaiset ja virtsatiet                       |               |         | Virtsamishäiriöt, virtsarakon tulehdus ja haavautuminen (mahdollisesti hematuria) Munuaisten vajaatoiminta Nefropatia | Oliguria Anuria Elektrolyyttihäiriöt | Dysuria Atsotemia Kystiitti Hematuria Proteinuria   |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |               |         | Emättimen tulehdus ja haavaumat   | Impotenssi Kuukautishäiriöt          | Libidon heikkeneminen Viallisten munaita siittiösolujen muodostuminen Ohimenevä oligospermia, hedelmättömyys Emätinerite Emätinvuoto Gynekomastia |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |               |         | Vilunväristykset  |                                      | Kuume   | Astenia Turvotus   |
| Vammat ja myrkytykset                         |               |         |   |                                      |   | Toksisten reaktioiden (pehmytkudos nekroosi, osteonekroosi) suurentunut riski sädehoidon aikana Altistuminen ultravioletisäteilyle metotreksaattihoidon aikana voi pahentaa psoriaasi-ihottumaa. |

<sup>1</sup> Voi olla palautuva (ks. kohta 4.4).

<sup>2</sup> Ks. kohta 4.4.

<sup>3</sup> On raportoitu käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja niihin liittyvissä käyttöaiheissa

<sup>4</sup> Mahalaukkuun ja suolistoon liittyvät vakavat haittavaikutukset vaativat usein annoksen pienentämistä. Haavainen suutulehdus ja ripuli vaativat metotreksaattihoidon keskeyttämisen, koska vaarana voi olla haavainen suolitulehdus ja hengenvaarallinen suolen perforaatio.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

### Oireet:

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä verenmuodostukseen ja ruuansulatukseen. Oireita ovat leukopenia, trombositopenia, anaemia, pansytopenia, neutropenia, luuydindepressio, mukosiitti, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu sekä ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto. Joillakin potilailla yliannostus ei aiheuta oireita.

Sepsiksestä, septisestä sokista, munuaisten vajaatoiminnasta ja aplastisesta anemiasta johtuvia kuolemia on raportoitu.

Yliannostustapauksia on saatu ilmoituksia; joskus ne ovat johtaneet kuolemaan, kun suun kautta otettava metotreksaatti on otettu virheellisesti kerran päivässä eikä kerran viikossa. Näissä tapauksissa yleisesti ilmoitettuja oireita ovat olleet hematologiset ja maha-suolikanavan reaktiot.

### Hoito:

Kalsiumfolinaatti on spesifinen metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia neutraloiva vasta-aine. Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa on annettava tunnin kuluessa metotreksaatin yliannoksen suuruinen tai sitä suurempi annos kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen. Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu on oleellista kalsiumfolinaatin oikean annoksen ja hoidon keston määrittämisessä.

Massiivisissa yliannostustapauksissa nesteytys ja virtsan alkalisointi saattavat olla aiheellisia metotreksaatin ja sen metaboliittien saostumisen ehkäisemiseksi munuaistiehyissä. Hemodialyysin tai 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: Muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX03

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

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta annetun metotreksaatin vaikutus riippuu annoksen suuruudesta. Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Yleensä 30 mg/m<sup>2</sup> tai pienempi metotreksaattiannos imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suun kautta annetun metotreksaatin hyötyosuus on suuri (80–100 %), kun annos on 30 mg/m<sup>2</sup> tai pienempi. Imeytyminen muuttuu epälineaariseksi annoksilla, jotka ovat suurempia kuin 30 mg/m<sup>2</sup>, ja 80 mg/m<sup>2</sup> ylittävien annosten imeytyminen on epätäydellistä.

#### 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).

#### Erityiset potilasryhmät

Eliminoituminen on huomattavasti hitaampaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä tablettipurkki/läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen suljin joko lapsiturvallisella mekanismilla tai ilman lapsiturvamekanismia.

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 ja 100 tablettia.

10 mg: 10, 15, 25, 50 ja 100 tablettia.

PVC/Al-läpipainopakkaus.

2,5 mg: 24, 50 ja 100 tablettia.

10 mg: 4 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Sytotoksisten aineiden turvalliseen käsittelyyn tulee olla asianmukaiset prosessit. Kädet on pestävä aina ennen metotreksaattiannoksen antoa ja sen jälkeen. Metotreksaattitabletteja käsiteltäessä on käytettävä kertakäyttöhanskoja. Jos mahdollista, raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten on vältettävä metotreksaattitablettien käsittelyä.

Kosketusta lääkkeen ja ihon tai limakalvojen välillä on vältettävä. Jos metotreksaatti koskettaa ihoa tai limakalvoja, alue on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Vanhempia, potilasta hoitavia henkilöitä ja potilaita on kehotettava säilyttämään metotreksaattivalmiste poissa lasten ulottuvilta, mieluiten lukitussa kaapissa.

Lapsen vahingossa suun kautta nauttima lääke voi johtaa kuolemaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2,5 mg: 33577

10 mg: 33578

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: -

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.10.2020