

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexat Accord 100 mg/ml Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 100 mg metotreksaattia.
5 ml liuosta sisältää 500 mg metotreksaattia.
10 ml liuosta sisältää 1000 mg metotreksaattia.
50 ml liuosta sisältää 5000 mg metotreksaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

10,60 mg/ml (0,461 mmol/ml) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas keltainen liuos, jonka pH on 7,0 – 9,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti lymfosyyttinen leukemia, Non-Hodgkinin lymfoomat, osteogeeninen sarkooma, rintasyövän liittänoishoito ja pitkälle edennen rintasyövän hoito, metastaattinen tai uusiutuva pään ja kaulan syöpä, koriokarsinooma ja samankaltaiset trofoblastiset sairaudet, pitkälle edennyt virtsarakkosyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

VAROITUKSET

Annosta tulee säätää huolellisesti kehon pinta-alan mukaan jos metotreksaattia käytetään **kasvainsairauksien hoitoon**.

Kuolemaan johtaneita toksisuustapauksia on raportoitu väärin laskettujen annosten antamisen jälkeen. Terveystenhoidon ammattilaisia ja potilaita tulee täysin informoida toksisista vaikutuksista.

Methotrexat Accord 100 mg/ml on hypertoninen eikä sitä saa antaa intratekaalisesti.

Antotapa:

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on huomattava kokemus solunsalpaajahoidosta.

Metotreksaatti voidaan antaa intramuskulaarisesti, intravenoosisti tai intra-arteriaalisesti. Methotrexat Accord on hypertoninen eikä sitä saa antaa intratekaalisti. Annostus lasketaan yleensä kehon pinta-alan (m^2) tai kehon painon mukaan. Yli 100 mg:n metotreksaattiannokset edellyttävät aina sitä seuraavaa foliinihapon antamista (ks. kalsiumfolinaattisuoja).

Metotreksaatin annostelusuositus ja -käytäntö eri käyttöaiheissa vaihtelevat huomattavasti. Joitakin yleisiä eri käyttöaiheissa käytettyjä annostuksia on lueteltu alla. Minkään näistä annostuksista ei voida nykyisin sanoa olevan standardihoito. Koska metotreksaatin käyttö ja suurten ja pienten annosten suositukset vaihtelevat, annetaan tässä vain yleisimmin noudatettavat ohjeet. Ajanmukaisia julkaistuja ohjeita on noudatettava annostusten sekä antotavan ja annostelusekvenssin suhteen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Annostus:

Metotreksaattihoito voidaan antaa tavanomaisena pienenä, keskisuurena tai suurena annoksena.

Tavanomainen hoito pienellä annoksella: 15-50 mg/ m^2 kehon pinta-alan mukaan viikossa, laskimoon tai lihakseen yhtenä tai useampana annoksena. 40-60 mg/ m^2 kehon pinta-alan mukaan (pään ja kaulan syövän hoidossa) kerran viikossa laskimoon annettavana bolusinjektiona.

Hoito keskisuurella annoksella: 100 mg/ m^2 - 1000 mg/ m^2 kehon pinta-alan mukaan kerta-annoksena. Pitkälle edenneessä levyepiteeli- ja virtsarakon syövässä voidaan käyttää keskisuuruisia korkeintaan 100- 200 mg/ m^2 :n metotreksaattiannoksia. (Ks. kalsium-folinaattisuoja.)

Hoito suurella annoksella: Useissa pahanlaatuisissa sairauksissa, ml. pahanlaatuinen lymfooma, akuutti lymfaattinen leukemia, osteogeeninen sarkooma ja metastaatinen koriokarsinoma, voidaan käyttää 1000 mg:n tai sitä suurempia metotreksaattiannoksia kehon pinta-alan m^2 kohden, annosteltuna 24 tunnin pituisena infuusiona. Suuriannoksisen metotreksaattihoiton jälkeen on annettava kalsiumfolinaattisuojaohitoa (ks. lisätietoja hoito-ohjeista, ks. kalsiumfolinaattisuoja).

Kalsiumfolinaattisuoja

Koska kalsiumfolinaattisuojan annostusohjelma on suuresti riippuvainen keskisuuren tai suuren metotreksaattiannoksen annostuksesta ja antotavasta, kalsiumfolinaattisuojan annostusohjelma määräytyy metotreksaatin annosohjelman mukaan. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa kalsiumfolinaattisuojan annostus ja antotapa keskisuuren tai suuren metotreksaattiannoksen annosteluohjelmasta.

Kalsiumfolinaatin annon lisäksi menetelmät metotreksaatin nopean erittymisen varmistamiseksi (suuren virtsantuotantomäärän ylläpito ja virtsan alkalointi) ovat keskeinen osa kalsiumfolinaattisuojaohitoa. Munuaisten toimintaa tulee monitoroida päivittäisillä seerumin kreatiniinin mittauksilla.

Aikuiset

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

Pieninä annoksina metotreksaattia käytetään monimutkaisten hoito-ohjelmien mukaisesti remission ylläpitämiseksi aikuisilla, joilla on akuutti lymfosyyttinen leukemia. Normaalit kerta-annokset ovat suuruudeltaan noin 20-40 mg/m² metotreksaattia. Akuutissa lymfaattisessa leukemiassa ylläpitoannos on 15-30 mg/m² kerran tai kaksi kertaa viikossa.

Muita esimerkkejä:

- 3,3 mg/m² yhdessä muun solunsalpaajan kanssa kerran vuorokaudessa 4 – 6 viikon ajan.
- 2,5 mg/kg joka viikko.
- Suuren annoksen hoito-ohjelmassa 1 - 12 g/m² (i.v. 1-6 h) toistuvasti 1 – 3 viikon välein.
- 20 mg/m² yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa kerran viikossa.

Rintasyöpä

Syklofosfamidin, metotreksaatin ja fluorourasiilin syklistä yhdistelmää on käytetty liitännäishoitona kainalopositiivisen rintasyövän radikaalin mastektomiann jälkeen. Metotreksaatin annos on 40 mg/m² laskimoon syklin ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä. Hoito toistetaan 3 viikon välein. Laskimoon annettuna metotreksaatin 10-60 mg/m²:n annoksia voitaisiin lisätä sykliin yhdistelmähoito-ohjelmiin muiden solunsalpaajien kanssa pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa.

Osteosarkooma

Tehokas liitännäiskemoterapia edellyttää useiden solunsalpaajien lääkkeiden annostelua. Metotreksaatin suurten annosten ja kalsiumfolinaattisuojaan lisäksi voidaan antaa doksorubiiniä, sisplatiinia, ja bleomysiiniä, syklofosfamidin ja daktinomysiiniä (BCD) yhdistelmää. Metotreksaattia käytetään suurina annoksina (8,000-12,000 mg/m²) kerran viikossa. Jos annos on riittämätön aikaansaamaan todellisen 10⁻³ mol/l:n seerumipitoisuuden infuusion lopussa, annosta voidaan nostaa 15 g/m² :aan sitä seuraavilla hoitokerroilla. Kalsiumfolinaattisuoja on välttämätöntä. Metotreksaattia on myös käytetty metastasoineen osteosarkooman ainoana hoitona.

Iäkkäät

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäillä potilailla vähentyneen maksan ja munuaisten toiminnan sekä iän myötä esiintyvien pienempien folaattivarastojen vuoksi.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metotreksaattia tulee käyttää varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annosohjelmia tulee säätää kreatiniinin puhdistuman ja seerumin metotreksaattipitoisuuden mukaan.

- jos kreatiniinin puhdistuma (ml/min) on >50, voidaan antaa 100 % MTX-annoksesta
- jos kreatiniinin puhdistuma (ml/min) on 20-50, voidaan antaa 50 % MTX-annoksesta
- jos kreatiniinin puhdistuma (ml/min) on <20, MTX:ää ei saa antaa

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metotreksaattia tulee antaa suurella varovaisuudella, jos lainkaan, potilaille, joilla on huomattavia nykyisiä tai aikaisempia maksasairauksia, erityisesti silloin kun ne ovat alkoholin aiheuttamia. Metotreksaatti on vasta-aiheista jos bilirubiinin arvot ovat >5 mg/dl (85,5 µmol/l). Siinä tapauksessa, että maksan toimintaan liittyvät entsyymi- ja bilirubiinivälit ovat jatkuvasti koholla, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Pediatriiset potilaat

Metotreksaattia on käytettävä varoen pediatrien potilaiden hoidossa. Hoidossa on noudatettava ajanmukaisia julkaistuja lasten hoito-ohjeita (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Alkoholin väärinkäyttö.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniiniin puhdistuma alle 20 ml/min, ks. kohta 4.2).

Taustalla olevat verisoluihin liittyvät muutokset, esim. luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia.

Vakavat, akuutit tai krooniset infektiot, esim. tuberkuloosi tai HIV.

Suontelon haavaumat ja tiedossa oleva aktiivinen ruoansulatuskanavan haavauma.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuolemaan johtavaa toksisuutta on raportoitu virheellisesti lasketun intravenoosin annoksen johdosta. Annoslaskelmaan pitää kiinnittää erityistä huomiota (ks. kohta 4.2).

Vakavien (mahdollisesti fataalien) toksisten reaktioiden mahdollisuuden vuoksi metotreksaattia saa käyttää vain hengenvaarallisissa neoplastisissa sairauksissa. Metotreksaatin käyttöön pahanlaatuisten kasvainten hoidossa on ilmoitettu liittyneen kuolemantapauksia. Lääkärin tulee kertoa potilaalle hoitoon liittyvistä riskeistä ja potilaan tulee olla lääkärin jatkuvassa valvonnassa.

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi on keskusteltava sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, lääkkeen mahdollisista lisääntymiseen, keskenmenoihin ja synnyttäisiin epämuodostumiin kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpätautiin käyttöaiheissa on varmistettava ennen Methotrexat Accord -valmisteen käyttöä, ettei nainen ole raskaana. Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisy menetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Tuumorilyysioireyhtymä

Muiden sytotoksisten lääkkeiden tavoin metotreksaatti voi aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymän potilailla, joilla on nopeasti kasvava kasvain. Tämä komplikaatio voidaan estää tai sitä voidaan lievittää asianmukaisilla tukitoimenpiteillä ja farmakologisilla toimenpiteillä.

Metotreksaatti ja steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Odottamattoman vaikeaa (joskus fataalia) luuydinsuppressiota, aplastista anemiaa ja mahasuolikanavan toksisuutta on ilmoitettu esiintyneen metotreksaatin (yleensä suurina

annoksina) ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Jos metotreksaattia annetaan yhtä aikaa sädehoidon kanssa, pehmytkudosnekroosin ja osteonekroosin riski voi suurentua.

Metotreksaatin antaminen laskimoon voi aiheuttaa akuuttia enkefaliittia ja enkefalopatiaa, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Metotreksaatti ja pleuraeffuusio, askites

Metotreksaatti poistuu hitaasti nestekertymäalueilta (esim. pleuraeffuusiot, askites). Tästä on seurauksena terminaalisen puoliintumisajan pidentyminen ja odottamaton toksisuus. Jos potilaalla on merkittäviä kertymiä, on syytä poistaa neste ennen hoidon aloittamista ja seurata metotreksaatin pitoisuutta plasmassa.

Jos potilaalla esiintyy haavaista suutulehdusta, ripulia, verioksemmusta tai uloste on mustaa, metotreksaattihoidon lopetettava, sillä on olemassa haavaisen enteriitin tai kuoleman riski johtuen suolen perforaatiosta tai kuivumisesta (ks. kohta 4.8).

Foolihapon puutostilat voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Suuria annoksia käytettäessä metotreksaattia ei saa sekoittaa säilöntäaineita sisältävien liuosten kanssa (ks. myös kohta 6.6).

Metotreksaattiliuoksia, jotka sisältävät säilöntäaineena bentsyylialkoholia, ei suositella käytettäväksi lapsille. Kuolemaan johtavaa 'gasping'-oireyhtymää on raportoitu pikkulapsilla laskimoon annettujen, säilöntäaineena bentsyylialkoholia sisältävien liuosten jälkeen. Oireita ovat hengitysvaikeuksien nopea ilmaantuminen, hypotensio, bradykardia ja kardiovaskulaarinen kollapsi.

Infektio tai immunologiset sairaudet

Metotreksaattia tulee käyttää varovaisuutta noudattaen aktiivisten infektioiden yhteydessä ja se on yleensä vasta-aiheinen potilaille, joilla on merkittävä immuunivasteen lama tai jos immunitetin puutos on osoitettu laboratoriotesteillä.

Keuhkokuumetta (joka joissakin tapauksissa voi aiheuttaa hengityksen vajaatoimintaa) voi esiintyä. Mahdollisesti kuolemaan johtavia opportunisteja infektioita, mukaan lukien *Pneumocystis carinii* –keuhkokuume, voi esiintyä metotreksaattihoidon yhteydessä. Kun potilaalla esiintyy keuhko-oireita, *Pneumocystis carinii* –keuhkokuumeen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.8).

Immunisaatio

Metotreksaatti saattaa vaikuttaa immunologisten testien tulokseen. Rokotuksen jälkeinen immunisaatio saattaa olla tehottomampaa metotreksaattihoidon yhteydessä. Erityistä huomiota tulee kiinnittää inaktiivisten, kroonisten infektioiden (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, hepatiitti B tai C) olemassaoloon, sillä ne voivat mahdollisesti aktivoitua. Immunisaatio elävillä viruksilla ei yleensä ole suositeltavaa.

Itotoksisuus: Valotoksisuusriskin vuoksi potilaan on vältettävä auringonvaloa ja solariumia.

Hoidon monitorointi

Metotreksaattihoitoa aloittavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta toksiset vaikutukset voidaan todeta välittömästi. Hoitoa edeltävään analyysiin tulee kuulua täydellinen verenkuva, ml. erittely- ja verihutalelaskenta, maksan entsyymit, hepatiitti B- ja C-testit, munuaisten toimintakoe ja thoraxkuva. Metotreksaatin toksisia vaikutuksia voi esiintyä myös pienillä annoksilla ja siksi potilaiden huolellinen monitorointi on tärkeää. Useimmat haittavaikutukset ovat palautuvia jos ne havaitaan varhain.

Hoidon aloittamisen jälkeen tai annosta muutettaessa, taikka silloin kun metotreksaatin kohonneiden tasojen riski on suurentunut (esim. kuivumisen yhteydessä), tulee potilasta monitoroida.

Luuynibiopsia on tehtävä tarpeen mukaan.

Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu voi merkittävästi vähentää metotreksaatin toksisuutta ja seerumin metotreksaattipitoisuuden säännöllinen tarkkailu on välttämätöntä annostuksesta tai hoito-ohjelmasta riippuen.

Leukopeniaa ja trombosytopeniaa esiintyy tavallisesti 4 - 14 vuorokauden jälkeen metotreksaatin annostelusta. Harvinaisissa tapauksissa leukopenia saattaa esiintyä uudelleen 12 - 21 vuorokauden kuluttua metotreksaatin antamisesta. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa vain silloin kun hyödyt ovat suuremmat kuin vaikean luuydinlaman riski (ks. kohta 4.2).

Hematopoeettinen suppressio: Metotreksaatin aiheuttama hematopoeettinen suppressio voi ilmaantua äkillisesti, myös näennäisesti turvallisilla annoksilla. Jos valkosolu- tai verihutalemäärä laskee voimakkaasti, tulee hoito lopettaa ja antaa sopivaa tukihoitoa. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan kaikista infektioon viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia, trimetopriimia/kotrimoksatsolia tai sytarabiinia) saavien potilaiden verenkuva ja verihutaleita tulee tarkkailla huolellisesti.

Maksantoimintakokeet: Erityistä huomiota tulee kiinnittää maksatoksisuuden ilmenemiseen. Hoitoa ei tule aloittaa tai se tulee lopettaa, jos maksantoimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee mitään tahansa poikkeavuuksia. Poikkeavien arvojen tulisi palautua normaaliksi kahden viikon sisällä, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Lisätutkimuksia tarvitaan osoittamaan, voidaanko maksakokeilla tai tyypin III kollageenin propeptidillä havaita maksatoksisuus riittävän hyvin. Arviointi tulee suorittaa tapauskohtaisesti ja potilaat tulee eritellä niihin, joilla ei ole riskitekijöitä, ja niihin, joilla on riskitekijöitä, kuten aiempi liiallinen alkoholinkäyttö, jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymi-arvot, anamneesissa maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus perheessä, diabetes, lihavuus, anamneesissa merkittävä altistuminen maksatoksisille lääkkeille tai aineille ja pitkäkestoinen metotreksaattihoito tai 1,5 g:n tai sitä suuremmat kumulatiiviset annokset.

Seerumin maksaentsyymien tarkkailu: Transaminaasiarvojen tilapäistä suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi viitevälin ylärajasta on raportoitu 13–20 %:lla potilaista. Jos maksaentsyymien arvot jatkuvasti suurenevat, tulee annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista harkita.

Insuliiniriippuvainen diabetes

Insuliiniriippuvaista diabetesta sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolella, sillä maksakirroosia ja transaminaasien nousua voi esiintyä.

Mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi muita maksatoksisia lääkevalmisteita ei tule ottaa

metotreksaattihoidon aikana, *ellei se ole selkeästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulee välttää tai se tulee minimoida (ks. kohta 4.5). Maksaaentsyymiarvoja tulee seurata tarkemmin potilailla, jotka saavat metotreksaatin kanssa samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia). Samaa tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia).

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä potilailla, jotka saavat pieniä annoksia metotreksaattia, tällöin on metotreksaatin anto lopetettava. Jos lymfoomat eivät parane spontaanisti, solunsalpaajahoidon aloittaminen on tarpeen.

Munuaisten toiminta: munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, metotreksaattihoitoa saavilla potilailla on munuaisten toimintaa tarkkailtava munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla, sillä munuaisten vajaatoiminta vähentää metotreksaatin eliminaatiota, joka voi aikaansaada vakavia haittavaikutuksia.

Mahdollisissa munuaisten vajaatoimintatapauksissa (esim. iäkkäät potilaat) on munuaisten toiminnan tarkkailu välttämätöntä. Tämä on erityisesti välttämätöntä silloin kun samanaikaisesti annostellaan lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin erittymiseen ja aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet) tai jotka voivat mahdollisesti aiheuttaa hematopoeettisia häiriöitä. Kuivuminen saattaa myös voimistaa metotreksaatin toksisuutta. Virtsan alkalointia ja diureesin lisäämistä suositellaan.

Hengitysjärjestelmä: Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkokuumetta, johon usein liittyy veren eosinofilia, saattaa esiintyä ja kuolemantapauksia on raportoitu. Tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, yskä (erityisesti kuiva, limaa erittämätön yskä) ja kuume, jonka vuoksi potilaita tulee monitoroida jokaisella seurantakäynnillä. Potilaille tulee kertoa keuhkotulehduksen riskistä ja neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi jos heille kehittyy jatkuvaa yskää tai hengenahdistusta.

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

Metotreksaatin anto tulee lopettaa potilaille, joilla on keuhko-oireita ja heille tulee tehdä perusteellinen tutkimus (thoraxkuva mukaan lukien) infektion poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, tulee aloittaa kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa enää jatkaa.

Keuhko-oireiden ilmaantuessa nopea diagnoosi ja metotreksaattihoidon lopettaminen on välttämätöntä. Keuhkotulehdusta voi esiintyä kaikilla annoksilla.

Vitamiinivalmisteet tai muut valmisteet, jotka sisältävät foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia, saattavat vähentää metotreksaatin tehoa.

Pediatriiset potilaat

Metotreksaattia tulee käyttää varoen pediatriisille potilaille. Hoidossa on noudatettava nykyisiä julkaistuja hoito-ohjeita pediatriisille potilaille. Vakavaa neurotoksisuutta, joka tulee usein esiin generalisoituneina tai fokaalisina kohtauksina, on raportoitu kun annostiheyttä on odottamattomasti lisätty pediatriisille potilaille, joilla on akuutti lymfoblastinen leukemia, ja joita hoidettiin keskisuurilla laskimoon annettavilla metotreksaattiannoksilla (1 g/m²). Potilailla, joilla oireita esiintyi, todettiin yleensä myös leukoenkefalopatia ja/tai mikroangiopaattista kalsifikaatiota diagnostisissa kuvantamistutkimuksissa.

Iäkkäät

Maksan ja munuaisten toiminnan heikkenemisen sekä foolihappovarastojen vähenemisen vuoksi iäkkäille potilaille tulee harkita suhteellisen pienten annosten antamista. Näitä potilaita tulee monitoroida huolellisesti toksisuuden varhaisten merkkien varalta.

Natrium

Metotreksaatti-injektio 100 mg/ml sisältää 193,98 mg (8,436 mmol) natriumia maksimivuorokausiannosta kohden. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat natriumniukkaa ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siprofloksasiini

Metotreksaatin erittyminen vähenee mahdollisesti (toksisuuden lisääntynyt riski).

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit).

NSAID-valmisteita ei saa antaa ennen metotreksaatin suurten annosten antamista tai samanaikaisesti suurten annosten kanssa, joita käytetään sellaisten sairauksien kuin esim. osteosarkooman hoitoon. NSAID'ien ja metotreksaatin suurten annosten samanaikainen antaminen on ilmoitusten mukaan aiheuttanut seerumin metotreksaattitasojen nousua ja nousun ylläpitoa pitkään, joka on aikaansaanut kuolemantapauksia vaikean hematologisen ja gastrointestinaalisen toksisuuden vuoksi. NSAID-valmisteiden salisylaattien on raportoitu vähentävän metotreksaatin tubulaarista erittymistä eläimille ja ne saattavat lisätä sen toksisuutta nostamalla metotreksaattitasoja. NSAID'ien ja metotreksaatin pienten annosten samanaikaisen annostelun tulee sen vuoksi tapahtua varoen.

Dityppioksidi

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

Leflunomidi

Metotreksaatin ja leflunomidin yhdistelmä voi lisätä pansytopenian riskiä.

Probenesidi

Munuaistiehyeiden kuljetusjärjestelmä heikkenee probenesidin ansiosta, ja sen käyttöä yhdessä metotreksaatin kanssa tulee välttää.

Penisilliinit

Penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa. Hematologista ja gastrointestinaalista toksisuutta on havaittu yhteiskäytössä metotreksaatin suurten ja pienten annosten yhteydessä.

Suun kautta otettavat antibiootit

Suun kautta otettavat antibiootit kuten tetrasykliini, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit saattavat vähentää metotreksaatin suolistoon imeytymistä tai vaikuttaa enterohepaattiseen verenkiertoon inhiboimalla suoliston mikrobeja ja siten bakteerien aiheuttamaa metotreksaatin metaboloitumista. Yksittäistapauksia on raportoitu trimetoprimin/sulfametoksatsolin aiheuttamasta luuydinsuppression lisääntymisestä metotreksaattihoitoa saaneilla potilailla, luultavasti vähentyneen tubulaarisen erityksen ja/tai lisääntyneen antifolaattivaikutuksen vuoksi.

Solunsalpaajavalmisteet

Munuaistoksisuuden lisääntymistä voidaan havaita kun metotreksaatin suuria annoksia annetaan yhdessä mahdollisesti munuaistoksisten kemoterapia-aineiden kanssa (esim. sisplatiini).

Sädehoito

Samanaikainen metotreksaatti- ja sädehoito voi lisätä pehmytkudosnekroosin ja osteonekroosin riskiä.

Sytarabiini

Sytarabiinin ja metotreksaatin samanaikainen hoito voi lisätä vaikeiden neurologisten haittavaikutusten riskiä, joita ovat päänsärky, halvaantuminen, kooma ja aivoverenkiertotyyppiset tapahtumat.

Hepatotoksiset valmisteet

Lisääntyneen hepatotoksisuuden riskiä ei ole tutkittu, kun metotreksaattia annetaan samanaikaisesti muiden hepatotoksisten valmisteiden kanssa. Hepatotoksisuutta on kuitenkin raportoitu tällaisissa tapauksissa. Potilaita, jotka saavat samanaikaista hoitoa lääkkeillä, joilla tiedetään olevan hepatotoksinen vaikutus (esim. leflunomidi, atsatiopriini, sulfasalasiini, retinoidit), tulee monitoroida huolellisesti lisääntyneen hepatotoksisuuden merkkien varalta.

Teofylliini

Metotreksaatti voi vähentää teofylliinin puhdistumaa. Teofylliinin tasoja pitää sen vuoksi tarkkailla metotreksaatin samanaikaisen annostelun kanssa.

Merkaptopuriini

Metotreksaatti lisää plasman merkaptopuriinipitoisuuksia. Metotreksaatin ja merkaptopuriinin yhdistelmä voi siksi edellyttää annoksen muuttamista.

Lääkkeet, joiden plasma-proteiinisitoutuminen on suuri

Metotreksaatti sitoutuu osaksi seerumin albumiiniin. Muut laajasti sitoutuvat lääkkeet kuten salisylaatit, fenyylimbutatsoni, fenytoiini ja sulfonamidit voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta sijoittumalla muualle.

Furosemiidi

Furosemidin ja metotreksaatin samanaikainen annostelu voi nostaa metotreksaatin tasoja tubulaarisen erittymisen kompetitiivisen inhibiition vuoksi.

Vitamiinit

Vitamiinivalmisteet, jotka sisältävät foolihappoa tai sen johdannaisia, voivat vähentää vastetta systeemisesti annostellulle metotreksaatille, mutta foolihapon puutostilat voivat kuitenkin lisätä metotreksaatin toksisuuden riskiä.

Protonipumpun estäjät

Kirjallisuudesta saatavat tiedot osoittavat, että protonipumpun estäjien ja metotreksaatin samanaikainen anto, erityisesti suuria annoksia käyttäen, saattaa kohottaa metotreksaatin ja/tai sen metaboliitin plasmatasoja tai pidentää tasojen kestoa, mikä mahdollisesti aiheuttaa metotreksaattitoksisuutta.

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

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa. Jos nainen tulee raskaaksi metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapseen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehittymisen varmistamiseksi. Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut lisääntymistoksiseksi etenkin raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisille; sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia (esim. kallo ja kasvot, sydän ja verisuonet, keskushermosto ja raajat).

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

- Spontaaneja keskenmenoja on ilmoitettu esiintyneen 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet 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 synnynäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla.

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

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

Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että lapselle koitava riski on olemassa jopa terapeuttisin annosin. Rintaruokinta täytyy sen vuoksi lopettaa metotreksaattihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

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

Koska väsymystä ja huimausta voi esiintyä haittavaikutuksina, reagointi- ja arvioimiskyky voivat heikentyä, joka on otettava huomioon esimerkiksi ajaessa tai tehtäessä suurta tarkkuutta edellyttävää työtä.

4.8 Haittavaikutukset

Tavanomainen ja suuriannoksinen hoito

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vakavuusaste riippuvat annettavasta annoksesta, altistumisen kestosta ja antotavasta, mutta haittavaikutuksia on tavattu kaikilla annoksilla ja niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Useimmat haittavaikutuksista ovat palautuvia kun ne havaitaan varhaisessa vaiheessa. Vaikeiden reaktioiden esiintyessä annosta tulee pienentää tai hoito lopettaa ja ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin (ks. kohta 4.9). Jos hoitoa metotreksaattilla jatketaan, sen täytyy tapahtua varoen kun on ensin riittävästi harkittu lääkehoidon jatkamisen tarvetta. Lisää valppautta tarvitaan toksisuuden uusiutumisen varalta.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat haavainen suutulehdus, leukopenia, pahoinvointi ja [turvotus](#). Muita usein raportoituja haittavaikutuksia ovat huonovointisuus, epätavallinen väsymys,

vilunväristykset ja kuume, huimaus, infektioiden vastustuskyvyn aleneminen. Foliinihappohoito suuriannoksen metotreksaattihoidon aikana voi aiheuttaa vastavaikutuksen tai lieventää lukuisia haittavaikutuksia. Hoidon tilapäistä keskeytystä suositellaan leukopenian merkkien ilmaantuessa.

Elinjärjestelmä uokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)	Harvinaisen ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Herpes zoster			Sepsis, opportunistiset infektiot (voivat johtaa kuolemaan joissakin tapauksissa), sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot	
Sydän				Perikardiaalinen effuusio, perikardiitti, perikardiaalinen tamponaatio		
Veri ja imukudos		leukosytopenia, trombosytopenia ja anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoieettiset häiriöt	Megaloblastinen anemia	Luuydinlaman vaikeita jaksoja, aplastinen anemia. Lymfadenopatia, eosinofilia ja neutropenia, Lymfoproliferatiiviset sairaudet	Verenvuoto, hematooma
Immuunijärjestelmä			Anafylaktoidiset reaktiot, allerginen vaskuliitti		Immunikato, hypogammaglobulinemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Diabetes mellitus		
Psyykkiset häiriöt					Unettomuus, kognitiivisten	Psykoosi

					taitojen heikkeneminen	
Hermosto		Päänsärky, uupumus, tokkuraisuus	Vertigo, sekavuus, masennus, kohtaukset, kouristukset, enkefalopatia	Voimakkaasti heikentynyt näkö, mielialan vaihtelut, pareesi, puheen heikentyminen, ml. dysartria ja afasia, myelopatia	Kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, myastenia, makuaistin muutokset (metallinen maku), meningismi (halvaantuminen, oksentelu), akuutti aseptinen meningiitti	
Silmät				näköhäiriöt, hämärtynyt näkö	sidekalvon tulehdus, retinopatia, ohimenevä sokeus /näön menetys, periorbitaalinen edeema, luomitulehdus, kyynelvuoto, valonarkuus	
Hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja spesifioimattomat kasvaimet (ml. kystat ja polyypit)			lymfooman yksittäistapauksia, jotka useissa tapauksissa korjautuivat kun metotreksaattihoito lopetettiin.		Tuumorilyysioireyhtymä	
Verisuonisto			Vaskuliitti	Hypotensio, tromboemboliset tapahtumat ja reaktiot (ml. valtimotromboosi, aivotrombo		Aivoedeema, petekia

				osi, laskimontu kkotulehdu s, syvä laskimotro mbi, verkkokalv on verisuonitro mbi, keuhkoemb olia)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkokompli kaatiot johtuen interstitiaalisest a alveoliitista/pn eumoniitista ja siihen liittyvistä kuolemantapa uksista (annoksesta ja metotreksaatti hoidosta riippumattomat). Tyypillisiä oireita voivat olla: yleissairaus, kuiva ja ärsyttävä yskä, hengästyneisyys, joka etenee lepo- dyspneaan, rintakipu, kuume. Jos tällaiat komplikaatioit a epäillään, metotreksaatti hoito tulee lopettaa heti ja infektiot (ml. keuhkokuume) tulee sulkea pois.	Keuhkofibr oosi	Nielutulehd us, apnea, bronkiittias ma	Pneumocystis carinii – keuhkokuume, hengästyneisyys, krooninen obstruktiivinen keuhkotauti. Infektioita, ml. keuhkokuume, on havaittu. Pleuraeffusio.	Akuutti keuhkoed eema
Ruoansulatuselim	Ruokahalun	Ripuli	ruoansulatu	Ientulehdus	Hematemeesi	

istö	puute, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen tulehdus ja haavaumat (erityisesti ensimmäisen 24-48 tunnin aikana metotreksaatin annostelusta). Suutulehdus, dyspepsia	(erityisesti ensimmäisten 24-48 tunnin aikana metotreksaatin ensimmäisestä annostelusta).	skanavan verenvuoto ja haavaumat, haimatulehdus	, enteriitti, meleena (veriripuli), imeytymishäiriö	(verioksennus), toksinen megakoolon	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, alkaliinifosfaatti ja bilirubiini).		Maksarasvaisuuden, fibroosin ja kirroosin kehittymisen (esiintyy usein huolimatta maksaentsyymien normaalien arvojen säännöllisistä tarkkailusta), diabeettinen metabolia, seerumin albumiinin lasku.	Akuutti hepatiitti ja hepatotoksisuus	Kroonisen hepatiitin uudelleenaktivointi, akuutti maksan degeneraatio. Lisäksi on havaittu herpes simplex, hepatiitti ja maksan vajaatoiminta (ks. myös huomioonmaksabiopsiasta kohdassa 4.4)	Metabolinen sairaus
Iho ja ihonalainen kudokset		Eksanteema, eryteema, kutina	Nokkosihottuma, valoherkkyys, ihon pigmentaatio	Kynsien lisääntyneet pigmentit, uutokset, akne,	Furunkuloosi, teleangiiektaasi, akuutti paronychia. Lisäksi nokardioosia,	Eksfoliativinen dermatiitti, ihon nekroosi,

			o, kaljuuntumi nen, reumaattist en kyhmyjen lisääntymin en, herpes zoster, psoriaasipla kin kivuliaat leesiöt, vaikeat toksiset reaktiot, vaskuliitti, ihon herpestyyp piset muutokset, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaali nen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)	petekia, ekkymoosi, erythema multiforme, ihon erytematoo ttiset haavat.	histoplasmaa ja kryptokokkimyk oosia sekä herpes simplexin leviämistä on raportoitu. Allerginen vaskuliitti, hidradeniitti.	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Osteoporo osi, artralgia, myalgia	Rasitusmurt uma		Leuan osteonekr oosi (lymfoprol iferatiivisis ta sairauksist a johtuva)
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakon tulehdus ja haavauma (mahdollise sti siihen liittyvä hematuria), dysuria.	Munuaisten vajaatoimin ta, oliguria, anuria, atsotemia, hyperurike mia, kohonneet seerumin kreatiniini-	Proteinuria	

				ja ureatasot		
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen tulehdus ja haavaumat		Libidon menetys, impotenssi, oligospermia, heikentyneet kuukautiset, emätinvuoto, hedelmättömyys, gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Vaikeat allergiset reaktiot, jotka etenevät anafylaktiseen sokkiin.		Kuume, heikentynyt haavojen paraneminen	

Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu, mutta niiden esiintyvyyttä ei ole määritetty: *Pneumocystis carinii* –keuhkokuume (ml. palautuvat tapaukset), sikiökuolema, sikiövamma, raskauden keskeytys.

Systeminen elintoksisuus

Lymfooma

Maligni lymfooma, joka voi saavuttaa remission metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen, voi ilmaantua pieniä annoksia saavilla potilailla, eikä siis välttämättä edellytä solunsalpaajahoitoa. Metotreksaatti tulee lopettaa ensin ja asianmukainen hoito aloittaa jos lymfooma ei häviä.

Hematologinen

Metotreksaatti voi lamata hematopoieesin ja aiheuttaa anemiaa, aplastista anemiaa, pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja/tai trombosytopeniaa. Metotreksaatti tulee annostella varoen potilaille, joilla on pahanlaatuisuuksia ja taustalla olevia tekijöitä, jotka vaikuttavat hematopoieesiin. Kun hoidetaan kasvaimia, metotreksaattihoidon tulee antaa ainoastaan edellyttäen että mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin luuydinsuppression riski.

Keuhkot

Metotreksaatin aiheuttama keuhkosairaus, ml. akuutti tai krooninen interstitiaalinen keuhkotulehdus, on potentiaalisesti hengenvaarallinen komplikaatio, joka voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana. Tätä haittavaikutusta on raportoitu pienillä annoksilla eikä se aina ole täysin palautuva. Kuolemantapauksia on raportoitu. Merkit keuhkovaikutuksista tai oireet kuten kuiva tai limaa tuottamaton yskä, kuume, rintakivut, dyspnea, hypoksemia ja infiltraatit keuhkojen thoraxkuvassa, tai metotreksaattihoidon aikana esiintyvä ei-spesifinen keuhkotulehdus saattavat olla osoituksena mahdollisesti vakavasta vauriosta, jolloin hoidon lopettaminen ja huolellinen tarkastus on välttämätöntä. Keuhkomuutoksia voi esiintyä kaikilla annoksilla. Infektion (ml. keuhkokuume) mahdollisuus täytyy poissulkea.

Gastrointestinaaliset vaikutukset

Jos oksentelua, ripulia tai suutulehdusta esiintyy, josta on seurauksena kuivuminen, tulee metotreksaattihoito keskeyttää kunnes potilas on toipunut. Vuotava suolitulehdus ja suolen perforaation aiheuttamia kuolemantapauksia voi esiintyä. Metotreksaattia on käytettävä hyvin varoen potilaille, joilla on ulkustauti tai haavainen koliitti. Suutulehdus voidaan estää tai sitä voidaan lieventää foliinihappoa sisältävillä suuvesillä.

Maksa

Metotreksaatin käyttöön liittyy mahdollinen akuutin maksatulehduksen ja kroonisen (fibroosisen ja kirroosisen) hepatotoksisuuden riski. Krooninen toksisuus on mahdollisesti kuolemaan johtava ja sitä esiintyy yleisesti pitkäaikaisen käytön jälkeen (yleensä vähintään 2 vuoden käytön jälkeen) ja kumulatiivisen yli 1,5 g:n kokonaisannoksen jälkeen. Psoriaasipotilailla tehdyissä tutkimuksissa hepatotoksisuuden todettiin olevan suhteessa kumulatiiviseen annokseen ja sitä pahensivat alkoholismi, ylipaino, diabetes ja ikä.

Maksaentsyymien ohimenevää huononemista tavataan usein metotreksaattihoidon jälkeen eikä se yleensä edellytä hoidon muuttamista. Taustalla olevat poikkeavat maksa-arvot ja/tai seerumin albumiinin lasku voivat olla osoituksena vaikeasta hepatotoksisuudesta.

Metotreksaatti on aiheuttanut hepatiitti B infektioiden uudelleenaktivoitumista ja hepatiitti C infektioiden pahenemista, jotka joissakin tapauksissa ovat olleet kuolemaan johtavia. Jotkin hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumistapauksista ovat esiintyneet metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. On tehtävä kliinisiä ja laboratoriotutkimuksia maksasairauden toteamiseksi potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hepatiitti B tai C infektioita. Näihin tutkimuksiin nojautuen metotreksaattihoito saattaa olla sopimaton joillekin potilaille.

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, metotreksaatin haittavaikutukset (erityisesti suutulehdus) saattavat pahentua.

Munuaiset

Metotreksaatti voi aiheuttaa munuaisvaurion, joka voi aikaansaada akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Munuaisten toiminta voi pahentua suurilla annoksilla annetun hoidon jälkeen siinä määrin, että metotreksaatin erittyminen estyy, jonka seurauksena voi ilmaantua systeeminen metotreksaatin toksisuus. Munuaisten vajaatoiminnan estämiseksi suositellaan virtsan alkalointia ja riittävää nesteen saantia (vähintään 3 litraa/vrk). Seerumin metotreksaatin ja munuaisten toiminnan mittausta suositellaan.

Iho

Vakavia, joissakin tapauksissa fataaleja ihoreaktioita, ml. toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, on raportoitu muutaman vuorokauden kuluttua suun kautta, lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti, joko kerta-annoksina tai toistuvina annoksina annetun metotreksaattihoidon jälkeen.

Keskushermostovaikutukset

Laskimoon annettua metotreksaattihoitoa seuraavasta leukoenkefalopatiasta on olemassa raportteja potilailla, jotka ovat saaneet kallon ja selkäydinalueen sädehoitoa. Vaikeaa neurotoksisuutta, johon on usein liittynyt yleistyneitä tai fokaaleja kohtauksia, on raportoitu sekä odottamatonta esiintymistiheyden nousua lapsilla, joiden akuuttia lymfoblastista leukemiaa on hoidettu kohtalaisen suurilla laskimoon annetuilla metotreksaattiannoksilla (1 g/m²). Oireilevilla potilailla oli usein leukoenkefalopatia ja/tai mikroangiopaattisia kalsifikaatioita jotka olivat todennettavissa röntgentutkimuksissa.

Kroonista leukoenkefalopatiaa on myös raportoitu potilailla, joita on hoidettu metotreksaatin toistuvilla suurilla annoksilla yhdessä foliinihapon kanssa, myös ilman samanaikaista kallon sädehoitoa. Metotreksaattihoidon lopettamisella ei aina aikaansaatu täyttä parantumista. Metotreksaattitableteilla hoidetuilla potilailla on myös raportoitu leukoenkefalopatiaa.

Yksi ohimenevä akuutti neurologinen oireyhtymä on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista hoitoa. Tämän neurologisen oireyhtymän esiintymismuotoja voivat olla poikkeava käyttäytyminen, fokaaliset sensorimotoriset oireet, ml. ohimenevä sokeus ja poikkeavat refleksit. Tarkka syy on epäselvä.

Tapauksia neurologisista haittavaikutuksista vaihdellen päänsärystä halvaantumiseen, koomaan ja aivoverenkierrotyyppeisiin tapahtumiin on raportoitu, joista suurin osa samanaikaista sytarabiinilääkitystä saavilla lapsilla ja nuorilla.

Intratekaalinen hoito

Subakuutti neurotoksisuus on tavallisesti palautuva metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen (>1/100)
Keskus- ja perifeerisen hermoston häiriöt	Päänsärky, kemiallinen araknoidiitti, subakuutti neurotoksisuus, nekrotisoiva demyelinoiva leukoenkefalopatia
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ja oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume

Kemiallinen araknoidiitti voi ilmaantua muutaman tunnin kuluttua metotreksaatin intratekaalisesta annostelusta, ja sen luonteenomaisia piirteitä ovat päänsärky, selkäkipu, niskan jäykkyys, oksentelu, kuume, meningismi ja pleosytoosi aivoselkäydinnesteessä, muistuttaen bakteerista aivokalvotulehdusta. Araknoidiitti yleensä häviää muutaman vuorokauden kuluessa.

Subakuutti neurotoksisuus, joka on yleinen usein toistuvien intratekaalisten annostelujen jälkeen, vaikuttaa pääasiassa motorisiin toimintoihin aivoissa tai selkäytimessä. Parapareesia/paraplegiaa, vaikuttaen yhteen tai useampaan hermojuureen, tetraplegiaa, serebellaarisia toimintahäiriöitä, kallohermon halvaantumista ja epileptisiä kohtauksia voi esiintyä.

Nekrotisoiva demyelinoiva leukoenkefalopatia voi ilmaantua useita kuukausia tai vuosia intratekaalisen hoidon aloittamisesta. Sairauden luonteenomaisia piirteitä ovat etenevä neurologinen pahentuminen, joka voi alkaa huomaamatta, sekavuus, ärtyneisyys ja uneliaisuus. Saattaa myös lopulta ilmaantua vaikeaa dementiaa, dysarthriaa, ataksiaa, spastisuutta, kohtauksia ja kooma. Tila voi olla fataali. Leukoenkefalopatiaa esiintyy pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet suuria määriä metotreksaattia intratekaalisesti yhdessä kallon sädehoidon ja/tai systeemisesti annostellun metotreksaatin kanssa.

Neurotoksisuuden merkkejä (aivokalvotulehdus, ohimenevä tai pysyvä pareesi, enkefalopatia) on seurattava metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista alla mainittuun osoiteeseen.

4.9 Yliannostus

Kokemukset valmisteen yliannostuksesta ovat yleensä liittyneet suun kautta tai intratekaalisesti annettuun hoitoon, vaikka yliannostusta laskimoon ja lihakseen annettujen annosten yhteydessä on myös raportoitu.

Raportit suun kautta annetusta yliannostuksesta ovat usein liittyneet vahingossa annettuun vuorokausiannokseen viikoittaisen annoksen sijasta. Suun kautta annetun yliannostuksen yleisesti raportoituihin oireisiin ovat kuuluneet oireet ja merkit, joita on tavattu farmakologisten annosten yhteydessä, erityisesti hematologiset ja gastrointestinaaliset reaktiot kuten leukopenia, trombosytopenia, anemia, pansytopenia, neutropenia, luuydinsuppressio, mukosiitti, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatuskanavan haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto. Joissakin tapauksissa oireita ei raportoitu lainkaan. Yliannostukseen on liittynyt kuolemantapauksia. Näihin tapauksiin liittyi myös raportteja sairauksista, joita olivat sepsis tai septinen sokki, munuaisten vajaatoiminta ja aplastinen anemia.

Intratekaalisen yliannostuksen yleisimpiä oireita ovat keskushermosto-oireet, ml. päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, kohtaukset tai konvulsiot ja akuutti toksinen enkefalopatia. Tietyissä tapauksissa ei raportoitu oireita lainkaan. Intratekaaliseen yliannostukseen on liittynyt ilmoituksia kuolemantapauksia. Näissä tapauksissa oli myös ilmoituksia aivoherniaation kehittymisestä, joka liittyi kallonsisäisen paineen nousuun ja toksiseen enkefalopatiaan.

Suosittettu hoito

Vasta-ainehoito: Foliinihappoa tulee antaa parenteraalisesti vähintään metotreksaattihoidon annoksen suuruisena annoksena ja sitä tulee mahdollisuuksien mukaan antaa tunnin kuluessa. Foliinihapon tarkoituksena on minimoida toksisuus ja vastustaa metotreksaatin yliannostuksen vaikutusta. Foliinihappohoito tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti. Mitä pitempi metotreksaatin annon ja foliinihapon annon alkamisen välinen aika on, sitä pienempi on foliinihapon vaikutus toksisen vaikutuksen kumoamiseksi. Seerumin metotreksaattipitoisuuksien tarkkailu on välttämätöntä foliinihapon optimaalisen annoksen ja hoidon pituuden määrittämiseksi.

Suuren yliannostuksen sattuessa saattaa nesteytys ja virtsan alkalointi olla tarpeellista metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisen estämiseksi munuaistiehyissä. Tavanomainen hemodialyysi tai peritoneaalinen dialyysi ei ole osoittanut lisäävän metotreksaatin eliminaatiota. Akuuttia intermittoivaa hemodialyysia käyttämällä high-flux-dialyysaattoria voidaan kokeilla metotreksaatin toksisuuden poistamiseen.

Intratekaalinen yliannostus saattaa edellyttää intensiivisiä systeemisiä tukitoimenpiteitä kuten foliinihapon suurten annosten systeemistä annostelua, alkaliinista diureesia, akuuttia aivonselkäydinnesteen poistoa ja ventrikulaarista lumbaalista perfuusiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaaja: foolihapon analogi
ATC-koodi: L01BA01

Vaikutusmekanismi:

Metotreksaatti on foolihappoantagonisti, jolla on sytostaattinen vaikutus. Metotreksaatti estää foolihapon konversiota tetrahydrofoolihapoksi, sillä yhdisteellä on suurempi affiniteetti entsyymin dihydrofolaattireduktaasiin kuin luonnollisella aineella, foolihapolla. Tämän seurauksena DNA-synteesi ja uusien solujen muodostuminen estyvät. Metotreksaatti on S-vaihespesifinen.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Aktiivisesti lisääntyvät kudokset kuten pahanlaatuiset solut, luuydin, sikiösolut, ihon, posken ja suolen limakalvot ovat yleensä kaikkein alttiimpia metotreksaatin vaikutukselle.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Laskimoon annon jälkeen metotreksaatin huippupitoisuudet seerumissa tavoitetaan noin 0,5 – 1 tunnin kuluttua. Yksilöiden välinen ja yksilöllinen vaihtelevuus on laaja, erityisesti toistuvien annosten yhteydessä. Oraalinen imeytyminen on täydellistä yli 30 mg/m²:n annoksilla.

Jakautuminen:

Noin puolet imeytyneestä metotreksaatista on sitoutunut plasman proteiineihin, mutta sitoutuminen on palautuvaa. Metotreksaatti jakautuu helposti soluihin ja suurimmat pitoisuudet löytyvät maksasta, pernasta ja munuaisista polyglutamaatin muodossa ja pitoisuudet voivat säilyä muutamien viikkojen tai kuukausien ajan. Metotreksaatti kulkeutuu myös pienemmässä määrin aivoselkäydinnesteseen.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Puoliintumisaika on noin 3 - 10 tuntia pieniä annoksia käytettäessä ja noin 8 - 15 tuntia suuria hoitoannoksia käytettäessä. Eliminaatio plasmasta on kolmivaiheista ja suurin osa metotreksaatista erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet osoittavat, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja se on alkio toksinen, sikiö toksinen sekä teratogeeninen. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, sillä jyrsijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset ovat tuottaneet eriäviä tuloksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Injektioita varten käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot: 24 kuukautta
Injektio pullon avaamisen jälkeen: Käyttö välittömästi avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 36 tuntia 20-25°C:n lämpötilassa ja 35 vuorokautta 2-8°C:n lämpötilassa glukoosiliuokseen (5 %) ja natriumkloridiliuokseen (0,9 %) laimennettuna pitoisuuden ollessa 5 mg/ml ja 20 mg/ml. Laimennettu valmiste on stabiili kummassakin liuotuksessa ja kummassakin pitoisuudessa 36 tunnin ajan 20-25°C:n lämpötilassa ja 35 vuorokauden ajan 2-8°C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa olla pitempiä kuin 24 tuntia 2 – 8°C:n lämpötilassa ellei laimentaminen ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml: 5 ml:n injektio pullon, joka on valmistettu tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista, sinetöity harmaalla butyylikumisella tulpalla ja alumiinisella syvänsinisellä repäisysinillä.

10 ml: 10 ml:n injektio pullon, joka on valmistettu tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista, sinetöity harmaalla butyylikumisella tulpalla ja alumiinisella punaisella repäisysinillä.

50 ml: 50 ml:n injektio pullon, joka on valmistettu tyyppin I kirkkaasta putkimaisesta lasista, sinetöity harmaalla butyylikumisella tulpalla ja alumiinisella keltaisella repäisysinillä.

Pakkauskoko: 1 injektio pullon 5 ml:n, 10 ml:n ja 50 ml:n suuruisissa pakkauksissa
5 injektio pullon 5 ml:n, 10 ml:n ja 50 ml:n suuruisissa pakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Ainoastaan kirkkaita liuoksia, joissa ei käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia, tulee käyttää.

Metotreksaatti-injektio voidaan laimentaa edelleen asianmukaisella säilöntäaineettomalla aineella kuten glukoosiliuoksella (5 %) tai natriumkloridiliuoksella (0,9 %).

Käsittelyssä tulee ottaa huomioon seuraavat yleiset suositukset: Valmistetta saa käsitellä ja annostella vain koulutuksen saanut henkilökunta, liuoksen sekoittamisen tulee tapahtua sille varatuilla alueilla, jonka tarkoituksena on suojella henkilökuntaa ja ympäristöä (esim. suojakaapit), suojavaatetusta tulee käyttää (ml. käsineet, silmänsuojaimet ja kasvomaskit tarpeen mukaan).

Raskaana oleva terveydenhuoltohenkilökunta ei saa käsitellä ja/tai annostella Methotrexat-injektiota.

Metotreksaatti ei saa tulla kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Kontaminaation sattuessa saastunut alue pitää huuhdella heti suurella määrällä vettä vähintään kymmenen minuutin ajan.

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Jäte tulee hävittää huolellisesti asianmukaisissa erillisissä astioissa, joiden sisältö on selvästi merkitty (koska potilaan kehon nesteet ja ulosteet saattavat myös sisältää syöpälääkkeiden huomattavia määriä, on ehdotettu että ne ja muut materiaalit kuten kontaminoidut sänkyvaatteet on käsiteltävä vaarallisina jätteinä). Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti polttamalla.

Käytettävissä tulee olla riittävät menetelmät vahingossa, esim. roiskeen kautta tapahtuvan kontaminaation varalta. Henkilökunnan altistuminen syöpälääkkeille tulee kirjata muistiin ja sitä tulee valvoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31751

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.11.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.12.2019