

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trexan 25 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 25 mg metotreksaattia.

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

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

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

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 5,21 mg/ml natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- aktiivinen nivelreuma aikuisilla
- vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste tulehduskipulääkkeisiin on riittämätön
- vaikea itsestään ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla
- remission induktiossa keskivaikeassa steroidihoitoa edellyttävässä Crohnin taudissa aikuispotilailla yhdistelmähoitona kortikosteroidien kanssa ja remission ylläpidossa monoterapiana potilailla, jotka ovat saaneet vasteen metotreksaattiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Tärkeä Trexan-valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus:

Reumasairauksien, psoriasisien, psoriartriitin ja Crohnin taudin hoidossa Trexan-valmistetta

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

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

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

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

Annostus

Annostus nivelreumaa sairastaville

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

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

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

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

Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastaville

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

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

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

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

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

Annostus Crohnin tautia sairastaville aikuispotilaille

- Induktiohoito: 25 mg/viikko annosteltuna lihakseen tai ihon alle.
Kun yhdistelmähoiton riittävä hoitovaste on saavutettu, kortikosteroideja tulisi vähentää.
Hoitovaste on odotettavissa 8–12 viikon kuluttua.
- Ylläpitohoito: 15 mg/viikko annosteltuna lihakseen tai ihon alle monoterapiana, jos potilas on saavuttanut remission.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

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

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

Ks. kohta 4.3.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Antotapa ja hoidon kesto

Metotreksaatti voidaan antaa ihon alle tai lihakseen. Lihakseen annettavan injektion soveltuvuus on arvioitava yksilöllisesti, ja se riippuu ihonalaiskudoksen paksuudesta. Vain kertakäyttöön.

Lääkäri päättää hoidon kokonaiskeston.

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

Huomattavaa:

Siirryttäessä suun kautta otettavasta lääke muodosta parenteraaliseen lääke muotoon saattaa annoksen pienentäminen olla tarpeen, koska metotreksaatin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen vaihtelee.

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

4.3 Vasta-aiheet

Trexan on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- alkoholin väärinkäyttö
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- aiemmin todetut verisoluihin liittyvät muutokset, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- stomatiitti, suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävällä rokotteella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hoitoa saavia potilaita pitää seurata asianmukaisesti, jotta mahdolliset toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida viipymättä. Potilaan erityisen tiivis seuranta on aiheellista edeltävän sädehoidon jälkeen (etenkin jos se on kohdistunut lantioon), hematopoeettisen järjestelmän toiminnan heikentymisen yhteydessä (esimerkiksi sädehoidon tai kemoterapian jälkeen), heikentyneen yleiskunnon yhteydessä ja silloin, jos potilas on hyvin iäkäs tai hyvin nuori.

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

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

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

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

Metotreksaattiliuoksen iho- ja limakalvokontaktia on vältettävä.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti vaikuttaa

spermatogeneesiin ja oogeneesiin hoidon aikana, ja se voi vähentää hedelmällisyyttä – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

Teratogeenisuus ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnyttäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Ennen Trexan-valmisteen käyttöä on varmistettava, ettei nainen ole raskaana. Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Suosittelavat tutkimukset ja turvatoimet:

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

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

Seurannan tihentämistä pitää harkita myös, kun annosta suurennetaan.

1. Suun ja nielun tutkimus limakalvomuutosten varalta.

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

3. Maksan toimintakokeet:

Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa, muissa maksafibroosin ei-invasiivisissa tutkimuksissa tai maksabiopsiassa ilmenee pysyviä tai merkittäviä poikkeavuuksia.

Transaminaasiarvojen on raportoitu suurentuneen tilapäisesti kaksin- tai kolminkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan 13–20 %:lla potilaista. Pysyvä maksaentsyymipitoisuuden suurentuminen ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden pienentyminen voi olla merkki vaikeasta maksatoksisuudesta. Jos maksan entsyymipitoisuus suurenee pysyvästi, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Histologisia muutoksia, fibroosia ja harvinaisissa tapauksissa maksakirroosia saattaa ilmetä, vaikka maksan toimintakokeissa ei todettaisi poikkeavuuksia. Joissakin kirroositapauksissa transaminaasiarvot ovat normaalit. Tästä syystä maksan toimintakokeiden lisäksi pitää harkita maksan toiminnan seuranta ei-invasiivisin diagnostisin menetelmin. Maksabiopsiaa pitää harkita yksilöllisesti potilaan muiden samanaikaisten sairauksien ja sairaushistorian sekä biopsiaan liittyvien riskien perusteella.

Maksatoksisuuden riskitekijöitä ovat aiempi alkoholin liikakäyttö, maksaentsyymipitoisuuden pysyvä suureneminen, aiemmat maksasairaudet, suvussa esiintyneet perinnölliset maksasairaudet, diabetes, liikalihavuus ja aiempi altistuminen maksatoksisille lääkkeille tai kemikaaleille sekä pitkittynyt metotreksaattihoido.

Metotreksaattihoidon aikana ei pidä antaa muita maksatoksia lääkevalmisteita, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Alkoholin käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Maksaaentsyymejä on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksia lääkevalmisteita. Insuliinista riippuvaista diabetesta sairastavien potilaiden hoito edellyttää erityistä varovaisuutta, koska yksittäisissä tapauksissa metotreksaattihoidon aikana on kehittynyt maksakirroosi ilman, että transaminaasiarvot olisivat suurentuneet.

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

Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, sen pitoisuus seerumissa voi suurentua potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia. Metotreksaattiannosta on pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, 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.

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

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

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

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

Metotreksaattihoidon lopettaminen, jos potilas saa keuhko-oireita, ja hänet on tutkittava perusteellisesti (otettava myös keuhkokuva) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoidon aloittamista uudelleen.

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

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

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

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

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

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

Jos akuuttia metotreksaattitoksisuutta ilmaantuu, potilas saattaa tarvita foliinihappohoitoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, joka aiheuttaa esimerkiksi maha-suolikanavan oireita, stomatiittia, kaljuuntumista ja maksaentsyymiarvojen kohoamista.

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

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

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

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

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Metotreksaattia saavilla potilailla on raportoitu progressiivisia multifokaalisia leukoencefalopatiatapauksia (PML), useimmiten silloin, kun metotreksaattia on käytetty yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia voi johtaa kuolemaan. Siksi sairauden mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa immunosuppressiopotilailla, joilla on uusia tai pahentuneita neurologisia oireita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Hepatotoksiset aineet

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

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

Hematotoksiset aineet

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

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

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

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat foolihappopitoisuuksiin sekä foolihappoa sisältävät vitamiinivalmisteet

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

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

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

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

Siklosporiini

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka voivat nostaa metotreksaattipitoisuuksia

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

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

Metotreksaatti sitoutuu plasman proteiineihin ja tietyt lääkevalmisteet, kuten suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, tiatsididiureetit, sulfonamidit, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, amidopyriinijohdannaiset, doksorubisiini, p-aminobentsoehappo ja tietyt antibiootit kuten penisilliini, tetrasykliinit ja kloramfenikoli vähentävät tätä sitoutumista. Tämä voi lisätä toksisuutta kun lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.

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

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

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

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

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

Yhteisvaikutukset, jotka voivat pienentää metotreksaattipitoisuuksia

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

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

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

Metotreksaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

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

Sädehoito

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

Teofylliini ja kofeiini

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

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

Infektioriski ja rokotukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla. Hoidon aikana raskaustestejä on toistettava klinisen tarpeen mukaan (esim.

ehkäisytaun jälkeen). Hedelmällisessä iässä oleville naisille 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 naispuolisten kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää varoitoimena luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 3 kuukauden ajan metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

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

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

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin, ja se voi heikentää hedelmällisyyttä. Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Useimmissa tapauksissa nämä vaikutukset vaikuttavat olevan korjautuvia, kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Merkittävimpiä haittavaikutuksia ovat hematopoeettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset häiriöt.

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

Infektiot

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

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

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

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia, anemia, trombositopenia

Melko harvinainen: pansytopenia

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

Tuntematon: eosinofilia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki

Tuntematon: anafylaktinen reaktio, immunosuppressio.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: diabeteksen puhkeaminen.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: masennus, sekavuus

Harvinainen: mielialanvaihtelut.

Hermosto

Yleinen: päänsärky, väsymys, uneliaisuus

Melko harvinainen: heitehuimaus

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

Tuntematon: enkefalopatia/leukoencefalopatia.

Silmät

Harvinainen: näköhäiriöt, sidekalvotulehdus

Hyvin harvinainen: näön heikkeneminen, retinopatia.

Sydän

Harvinainen: perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, perikardiaalinen tamponaatio.

Verisuonisto

Harvinainen: hypotensio, tromboemboliset tapahtumat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Melko harvinainen: faryngiitti

Harvinainen: keuhkofibroosi, hengenahdistus ja astma, pleuraeffuusio

Tuntematon: nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto.

Ruansulatuselimistö

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

Yleinen: suun haavaumat, ripuli

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

Harvinainen: ientulehdus

Hyvin harvinainen: hematemeesi, hematorrea, toksinen megakoolon.

Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4)

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

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

Harvinainen: akuutti hepatiitti

Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: eksanteema, eryteema, kutina

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

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

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

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

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

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi

Harvinainen: rasisurmurtuma.

Tuntematon: leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva).

Munuaiset ja virtsatiet

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

Harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, elektrolyyttihäiriöt

Tuntematon: proteinuria.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: emättimen tulehdus ja haavaumat

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: kuume, infektio, haavojen hidas paraneminen, hypogammaglobulinemia

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

Tuntematon: vilunväreet, heikkous, injektiokohdan nekroosi, turvotus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoieettiseen järjestelmään.

Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksissa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia neutraloiva vasta-aine.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX03.

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

Vaikutusmekanismi

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

Metotreksaatin viikottaisia injektioita kroonisesti aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla (huolimatta vähintään kolmen kuukauden prednisonihoidosta) tarkastelleessa tutkimuksessa osoitettiin, että metotreksaatti oli tehokkaampi kuin lumelääke oireiden helpottamisessa ja prednisonin tarpeen vähentämisessä. Yhteensä 141 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 metotreksaatti- (25 mg viikossa) tai lumelääkeryhmään. 16 viikon jälkeen 37 potilasta (39,4 %) saavutti kliinisen remission metotreksaattiryhmässä, kun taas 9 potilasta (19,4 %, $p = 0,025$) saavutti remission lumelääkeryhmässä. Metotreksaattiryhmän potilaat saivat vähemmän prednisonia kokonaisuudessaan, ja heidän keskiarvonsa taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä oli merkittävästi alhaisempi kuin lumelääkeryhmässä ($p = 0,0026$ vs. $p = 0,002$). (Feagan et al. 1995)

16–24 viikkoa kestäneen 25 mg metotreksaattihoidon jälkeen remission saavuttaneita potilaita tarkastelleessa tutkimuksessa osoitettiin, että alhainen metotreksaattiannos ylläpitää remissiota. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko metotreksaattia 15 mg lihaksensisäisesti kerran viikossa tai lumelääkettä 40 viikon ajan. Viikon 40 kohdalla 26 potilasta (65 %) oli remissiossa metotreksaattiryhmässä ja harvempi tarvitsi prednisonia relapsin vuoksi (28 %) kuin lumelääkeryhmässä (39 %; $p = 0,04$ vs. 58 %, $p = 0,01$). (Feagan et al. 2000)

Haittavaikutukset, joita havaittiin Crohnin tautiin kumuloituvien annosten saatua metotreksaattihoitoa tarkastelleissa tutkimuksissa, eivät osoittaneet metotreksaatile erilaista turvallisuusprofiilia kuin jo tunnettu profiili. Näin ollen metotreksaatin käytössä Crohnin taudin hoidossa on noudatettava samanlaisia varotoimia kuin metotreksaatin muissa reumaattisissa ja ei-reumaattisissa käyttöaiheissa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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).

Erietyiset potilasryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

Reproduktiotoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

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

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

Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

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

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

Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32125

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.4.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.11.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trexan 25 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,3 ml innehåller 7,5 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,4 ml innehåller 10 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,6 ml innehåller 15 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 0,8 ml innehåller 20 mg metotrexat.

1 förfylld spruta med 1,0 ml innehåller 25 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller högst 5,21 mg natrium per ml (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Detta läkemedel är en klar, gulaktig lösning för injektion med ett pH av 7,0–9,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter
- polyartritiska former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit, när behandling med NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) gett inadekvat svar
- svår terapiresistent handikappande psoriasis som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom fototerapi, PUVA och retinoider, och svår psoriasisartrit hos vuxna patienter
- induktion av remission vid måttlig, steroidberoende Crohns sjukdom hos vuxna patienter, i kombination med kortikosteroider och för underhåll av remission, som monoterapi, hos patienter som har svarat på metotrexat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Viktig varning angående doseringen av Trexan (metotrexat):

Vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis, psoriasisartrit och Crohns sjukdom får Trexan (metotrexat) **endast användas en gång i veckan**. Doseringsfel vid användning av Trexan

(metotrexat) kan medföra allvarliga biverkningar och även leda till dödsfall. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Metotrexat får endast förskrivas av läkare som har expertkunskap gällande användande av metotrexat och som har full kännedom om de risker som föreligger vid behandling med metotrexat.

Administreringen ska rutinemässigt göras av hälso- och sjukvårdspersonal. Om den kliniska situationen tillåter det kan den behandlande läkaren, i utvalda fall, överlåta administrering till patienten själv. I dessa fall är utförliga administreringsinstruktioner från läkaren obligatoriska.

Patienten måste uttryckligen informeras om att läkemedlet administreras endast **en gång per vecka**. Det är tillrådligt att bestämma en fast, lämplig veckodag som injektionsdag.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Dosering

Dosering till patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat **en gång per vecka**, administrerad antingen subkutant eller intramuskulärt (se nedan under Administreringsätt och behandlingstid).

Beroende på sjukdomens individuella aktivitet och patientens tolerans kan startdosen eventuellt ökas gradvis med 2,5 mg per vecka. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas. Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning. Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4–8 veckor.

När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosering till patienter med psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 5–10 mg administreras parenteralt en vecka före behandling så att man kan upptäcka idiosynkratiska biverkningar. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, administrerad antingen subkutant eller intramuskulärt.

Dosen ska ökas gradvis men ska i allmänhet inte överskrida en veckodos på 25 mg metotrexat. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 2–6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosen ska ökas efter behov, men bör i allmänhet inte överstiga den maximalt rekommenderade veckodosen på 25 mg. I några få sällsynta fall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad, men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat då toxiciteten ökar påtagligt.

Dosering hos vuxna patienter med Crohns sjukdom

- Induktionsbehandling: 25 mg/vecka administrerat intramuskulärt eller subkutant. När patienterna har svarat adekvat på kombinationsbehandlingen ska kortikosteroiderna trappas ned. Behandlingssvar kan förväntas efter 8 till 12 veckor.
- Underhållsbehandling: 15 mg/vecka administrerat intramuskulärt eller subkutant, som monoterapi, om patienten är i remission.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder.

Patienter med njurinsufficiens

Metotrexat bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen bör ställas in på följande sätt:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotrexat får inte användas

Se avsnitt 4.3.

Patienter med leverinsufficiens

Metotrexat bör administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant nuvarande eller tidigare leversjukdom, särskilt om den beror på alkohol. Om bilirubin är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Pediatrik population

Dosering hos barn och ungdomar under 16 år med polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit: Den rekommenderade dosen är 10–15 mg/m² kroppsytan (BSA) en gång per vecka. I behandlingsrefraktära fall kan veckodosen ökas till 20 mg/m² kroppsytan en gång per vecka. Ökad övervakningsfrekvens krävs dock om dosen ökas.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid remitteras till en reumatologisk avdelning som är specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende effekt och säkerhet för denna population (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt och behandlingstid

Metotrexat kan ges subkutant eller intramuskulärt. Lämpligheten av en intramuskulär injektion bör utvärderas individuellt och beror på den individuella tjockleken på den subkutana vävnaden. Endast avsedd för engångsbruk.

Behandlingens totala längd bestäms av läkaren.

Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Trexan ska ges under direkt medicinsk övervakning.

Observera:

Om den orala appliceringen ändras till parenteral administrering kan det krävas en dosreduktion på grund av den variabla biotillgängligheten för metotrexat efter oral administrering.

Folsyra- och folinsyratillskott kan övervägas enligt nuvarande behandlingsriktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Trexan är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- allvarlig nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- allvarlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min, se avsnitt 4.2 och 4.4)
- befintliga blod dyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV
- stomatit, sår i munhålan och känd aktiv sjukdom med sår i mag-tarmkanalen
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccination med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna måste informeras tydligt om att Trexan ska ges **en gång per vecka**, inte varje dag. Patienterna ska vara medvetna om vikten av att följa doseringen en gång per vecka och att felaktig användning av metotrexat kan leda till allvarliga och även livshotande biverkningar.

Patienter som genomgår terapi ska övervakas på lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snabbt som möjligt. Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter tidigare strålbehandling (särskilt av bäckenet), vid försämrad funktion hos det hematopoetiska systemet (t.ex. efter tidigare behandling med strålning eller cytostatika), vid nedsatt allmäntillstånd samt vid hög ålder eller hos mycket små barn. Därför bör metotrexat endast administreras av, eller under övervakning av, läkare med kunskaper om och erfarenhet av användningen av behandling med antimetaboliter. På grund av risken för allvarliga eller till och med dödliga toxiska reaktioner ska patienten få fullständig information av den behandlande läkaren om de inneboende riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna. Patienter ska informeras om att de omedelbart måste kontakta sin läkare om några symtom på överdosering uppstår och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (inkluderar regelbundna laboratorieprover). Doser som överskrider 20 mg/vecka associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgshämning.

På grund av den långsammare utsöndringen av metotrexat hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dessa patienter behandlas med särskild försiktighet och endast med låga doser av metotrexat (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Metotrexat ska användas med stor försiktighet, om alls, hos patienter med signifikant leversjukdom, särskilt om den är/var alkoholrelaterad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Hud- och slemhinnekontakt med metotrexat injektionsvätska, lösning ska undvikas.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter utsättning av behandling, samt orsaka nedsatt fertilitet, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under administreringen – effekter som verkar vara reversibla vid utsatt behandling.

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Innan Trexan används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder:

Innan metotrexatterapi inleds eller återupptas efter en viloperiod:

Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter, leverenzymtest, bilirubintest, serumalbumintest, lungröntgen och lever- och njurfunktionstester. Om det är kliniskt indicerat, uteslut tuberkulos och hepatit.

Under terapin (minst en gång per månad under de första sex månaderna och sedan var tredje månad):

En ökad övervakningsfrekvens bör övervägas även när dosen höjs.

1. Undersökning av mun och svalg avseende slemhinneförändringar

2. Fullständigt blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter. Hematopoetisk hämning orsakad av metotrexat kan uppkomma plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid uttalad sänkning av antalet vita blodceller eller trombocyter bör läkemedlet omedelbart utsättas och lämplig stödjande terapi inledas. Patienterna bör uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som tyder på infektion. Patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) bör övervakas noga med blodkroppsräkning och trombocyter.

3. Leverfunktionstester:

Behandling ska inte sättas in, och pågående behandling ska avbrytas, vid tecken på ihållande eller signifikant onormal leverfunktion i tester, andra icke-invasiva utredningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga öknings av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13–20 %. Ihållande ökning av leverenzymerna och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet. Reducering av dos eller avbrytande av behandling bör övervägas vid ihållande ökning av leverenzymerna.

Histologiska förändringar, fibros och, mer sällsynt, levercirros föregås inte alltid av avvikande leverfunktionsvärden. Det finns exempel på cirrhos där transaminaser är normala. Utöver leverfunktionstester ska därför icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av levern övervägas. Leverbiopsi ska övervägas individuellt med hänsyn taget till patientens andra sjukdomar, medicinsk historia och riskerna med biopsin. Riskfaktorer för levertoxicitet inkluderar alltför hög alkoholkonsumtion, kvarstående förhöjning av leverenzymerna, leversjukdom i anamnesen, ärftlig leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Andra levertoxiska läkemedel bör inte ges under behandling med metotrexat om det inte är absolut nödvändigt. Alkoholkonsumtion bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Leverenzymerna ska övervakas närmare hos patienter som tar andra levertoxiska läkemedel samtidigt.

Ökad försiktighet vid metotrexatbehandling krävs hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats utan ökning av transaminaser under metotrexatbehandling.

4. Njurfunktionen bör övervakas med njurfunktionstester och urinanalys (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Eftersom metotrexat huvudsakligen elimineras via njurarna kan man förvänta sig höjda serumkoncentrationer vid nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till allvarliga oönskade effekter. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen metotrexat reduceras. Behandling med måttligt höga och höga doser av metotrexat ska inte sättas in om urinen har ett pH-värde lägre än 7. Alkalisering av urinen måste testas genom upprepade pH-prover (värden högre än eller lika med 6,8) under åtminstone de första 24 timmarna efter att administreringen av metotrexat har inletts.

Metotrexatbehandling är kontraindicerat vid allvarlig nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3)

Om njurfunktionen kan vara försämrad (t.ex. hos äldre) bör övervakning ske oftare. Detta gäller i synnerhet vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som potentiellt skulle kunna leda till försämrad blodbildning. Även dehydrering kan förstärka metotrexattoxiciteten.

5. Bedömning av andningssystemet: Utfrågning av patienten om eventuell nedsatt lungfunktion och vid behov ett lungfunktionstest. Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, vilket ofta förknippas med blodeosinofili, kan uppstå och dödsfall har rapporterats. Typiska symtom inkluderar dyspné, hosta (särskilt torr ickeproduktiv hosta), bröstsmärta och feber. Symtom som patienter ska kontrolleras för vid varje uppföljningsbesök. Patienterna ska informeras om riskerna för pneumoni och rådas att kontakta deras läkare omedelbart om de skulle utveckla bestående hosta eller dyspné.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

Metotrexat ska sättas ut från patienter med pulmonära symtom och en genomgående undersökning ska göras för att utesluta infektion och tumörer. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandling med metotrexat ska inte återinsättas.

Lungsymtom kräver snabb diagnos och utsättning av metotrexatbehandling. Metotrexatinducerad lungsjukdom så som pneumonit kan uppstå akut och när som helst under behandlingen, är inte alltid helt reversibel, och har observerats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg/vecka).

6. På grund av metotrexats effekt på immunsystemet kan det försämra svaret på vaccinationer och påverka resultatet av immunologiska tester. Särskild försiktighet behövs dessutom vid förekomst av inaktiva, kroniska infektioner (t.ex. herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering. Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatterapi (se avsnitt 4.3).

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får metotrexat i låg dos, i vilket fall behandlingen måste avbrytas. Om lymfomet inte visar tecken på spontan tillbakagång måste cytotoxisk terapi sättas in. Samtidig administrering av folatantagonister såsom trimetoprim eller sulfametoxazol har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Metotrexatelimineringen är reducerad hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (ascites, pleurautgjutningar). Sådana patienter måste övervakas särskilt noga avseende toxicitet och kräver

dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts. Pleurautgjutningar och ascites bör dräneras innan metotrexatbehandling inleds (se avsnitt 5.2).

Diarré och ulcerativ stomatit kan vara toxiska effekter och kräva att terapin avbryts, i annat fall kan blödande enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa. Om blodiga kräkningar, svartfärgad avföring eller blod i avföringen uppstår måste behandlingen avbrytas.

I tillägg kan andra tillstånd som leder till dehydrering, så som kräkningar, diarré eller stomatit, öka toxiciteten av metotrexat på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör. Det är viktigt att konstatera en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstarten, annars kan irreversibel toxicitet av metotrexat uppstå.

Om akut metotrexatotoxicitet uppstår kan patienten behöva folinsyra. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan tillskott av folsyra eller folinsyra minska de toxiska verkningarna av metotrexat såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

Innan folsyrapreparat används rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer eftersom folsyra kan dölja en vitamin B12-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

7. Detta läkemedel rekommenderas inte till barn under 3 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt för denna population (se avsnitt 4.2).

Strålning inducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador i huden kan uppkomma igen under metotrexatterapi ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Allvarliga, ibland dödliga, hudreaktioner såsom toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter en eller flera doser metotrexat.

Encefalopati/leukoencefalopati har rapporterats hos onkologiska patienter som behandlats med metotrexat och kan inte uteslutas vid behandling med metotrexat för icke-onkologiska indikationer.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hepatotoxiska medel

På grund av den potentiellt toxiska effekten på levern bör ytterligare hepatotoxiska läkemedel inte tas under behandling med metotrexat. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på levertoxicitet (inklusive närmare övervakning av leverenzymmer) (se avsnitt 4.4). Konsumtion av alkohol bör undvikas eller minimeras.

Potentiellt hepatotoxiska medel innefattar t.ex. retinoider (t.ex. akitretin, etrenitat), azatioprin och leflunomid.

Hematotoxiska medel

Hematotoxiska läkemedel bör inte tas under behandling med metotrexat. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska patienterna övervakas noggrant för tecken och symtom på hematotoxicitet (inklusive noggrann övervakning av blodkroppsräkning och trombocyter).

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel (t.ex. metamizol) ökar sannolikheten för allvarliga hematotoxiska effekter av metotrexat. Samtidig administrering med leflunomid ökar risken för pancytopeni.

Vid (för)behandling med läkemedel som kan ha oönskade effekter på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin); var uppmärksam på risken för uttalad försämrad blodbildning. Samtidig administrering av folatantagonister, såsom trimetoprim/sulfametoxazol, har rapporterats orsaka akut megaloblastisk pancytopeni i sällsynta fall.

Läkemedel som påverkar folatnivåerna och vitaminprodukter som innehåller folsyra

Samtidig administrering av produkter som orsakar folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad metotrexatotoxicitet. Därför är det tillrådligt att vara särskilt försiktig vid befintlig folsyrabrist.

Användning av lustgas förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom svår oförutsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Även om kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat, genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen och därmed kan medföra en ökad risk för biverkningar, har dessa endast observerats hos enstaka patienter inom flera studier.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska metotrexats effekt.

Ciklosporin

Ciklosporin kan förstärka effekten och toxiciteten hos metotrexat. Det finns en risk för kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation när denna kombination används.

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktioner som kan öka metotrexatnivåerna

Frekvent patientövervakning är nödvändig, särskilt om höga metotrexatdoser administreras samtidigt med läkemedel som minskar metotrexats proteinbindning, metotrexats eliminering eller som orsakar njurskador. Om samtidig användning inte kan undvikas; överväg dosjustering av metotrexat. Övervakning av metotrexats serumnivåer kan vara lämpligt.

Probenecid, svaga organiska syror såsom loop-diuretika, och pyrazoler (fenylobutazon) kan reducera elimineringen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas inducera högre hematologisk toxicitet.

Metotrexat är plasmaproteinbundet och vissa läkemedel såsom orala hypoglykemika, tiaziddiuretika, sulfonamider, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, amidopyrinderivat, doxorubicin, p-aminobensoesyra, vissa antibiotika såsom penicillin, tetracykliner, kloramfenikol minskar denna binding, vilket kan leda till ökad toxicitet om de används samtidigt.

Det finns också en risk för ökad toxicitet när metotrexat i låga doser och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller salicylater kombineras. NSAID kan orsaka njurskador.

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance av metotrexat vilket resulterar i ökad/förlängd koncentration av metotrexat i blodet, till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blodet ska noggrant övervakas hos patienter som behandlas samtidigt med dessa två läkemedel.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare såsom omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal eliminering av metotrexat. I kombination med pantoprazol rapporterades hämmad renal eliminering av metabolit 7-hydroximetotrexat tillsammans med myalgi och frossa i ett fall.

Penicilliner (t. ex. amoxicillin), glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin kan i enskilda fall reducera renalt clearance av metotrexat, så att ökade serumkoncentrationer av metotrexat med samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppkomma.

Användning av prokarbazin under behandling med metotrexat i höga doser ökar risken för nedsatt njurfunktion. Risken för fördröjd metotrexatclearance ska också beaktas vid kombination med andra cytostatiska läkemedel.

Interaktioner som kan minska metotrexatnivåerna

Samtidig användning av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) kan minska metotrexatexponeringen och försämra dess terapeutiska effekt. Vid samtidig användning bör dosjustering av metotrexat övervägas. Övervakning av metotrexats serumnivåer kan vara lämpligt.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att interferera med den enterohepatiska cirkulationen. Om administrering av kolestyramin inte kan undvikas ska kolestyramin- och metotrexatdoserna separeras så mycket som möjligt.

Orala antibiotika såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan störa den enterohepatiska cirkulationen genom att inhibera tarmfloran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Metotrexats påverkan på andra läkemedel

Metotrexat höjer plasmanivåerna av merkaptopurin. Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosjustering.

Man ska vara medveten om de farmakokinetiska interaktionerna mellan metotrexat och 5-fluorouracil (ökad halveringstid av 5-fluorouracil). Om samtidig administrering är nödvändig ska patienten övervakas för 5-fluorouraciltoxicitet och dosjusteringar bör övervägas om det är nödvändigt.

Strålbehandling

Strålbehandling under användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- eller skelettnekros.

Teofyllin och koffein

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin; teofyllinnivåerna bör övervakas när det används samtidigt med metotrexat.

Överdriven konsumtion av drycker som innehåller koffein eller teofyllin (kaffe, koffeininnehållande läskedrycker, svart te) bör undvikas under metotrexatbehandling eftersom effekten av metotrexat kan minska genom den möjliga interaktionen mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Infektionsrisk och vaccinering

Vaccination med levande vaccin hos patienter som får kemoterapi kan resultera i svåra och livshotande infektioner (se avsnitt 4.3). Med tanke på de möjliga effekterna på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att bedöma immunreaktionen). Vaccination med levande vacciner får inte utföras under metotrexatbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Särskilt vid ortopedisk kirurgi där mottagligheten för infektioner är hög ska en kombination av metotrexat och immunmodulerande läkemedel användas med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Före behandlingsstart måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 3 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen. Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter).

Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

- Spontanaborter har rapporterats hos 42,5 procent av gravida kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka), jämfört med 22,5 procent hos sjukdomsmatchade patienter som behandlades med andra läkemedel än metotrexat.
- Allvarliga medfödda missbildningar förekom hos 6,6 procent av levande födda till kvinnor som exponerats för behandling med metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka) under graviditet, jämfört med cirka 4 procent av levande födda till sjukdomsmatchade patienter som behandlats med andra läkemedel än metotrexat.

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas.

När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

Amning

Eftersom metotrexat passerar över i bröstmjölk och kan orsaka toxicitet hos ammande spädbarn är behandlingen kontraindicerat under amningsperioden (se avsnitt 4.3). Om behandling är nödvändig under amningsperioden ska amningen avslutas före behandling.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Centralnervösa symtom såsom trötthet och yrsel kan förekomma under behandling, därför i enstaka fall kan metotrexat ha mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I allmänhet är frekvens och allvarlighetsgrad av biverkningar av metotrexat (MTX) relaterade till dos, doseringsfrekvens, administreringsätt samt exponeringens duration.

De allvarligaste biverkningarna av metotrexat är benmärgssuppression, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboembolsika händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De mest frekvent förekommande biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, magsmärtor, illamående, aptitlöshet) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin, alkaliskt fosfat). Andra ofta förekommande biverkningar är leukopeni, anemi, trombocytopeni, huvudvärk, trötthet, dåsigheit, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerat med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

De flesta biverkningar är reversibla om de upptäckts tidigt. När biverkningar uppträder ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas. Detta inkluderar användning av kalciumfolinat. Metotrexatbehandling ska endast återupptas med största försiktighet, efter noggrant övervägande av behandlingsbehovet och med ökad vaksamhet avseende eventuellt återkommande biverkningar.

De mest relevanta biverkningarna är hämning av det hematopoetiska systemet och mag-tarmstörningar.

Följande rubriker används för att organisera biverkningarna efter frekvens:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: infektion (inklusive reaktivering av inaktiv kronisk infektion), sepsis, *Pneumocystis jiroveci* pneumoni.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta: lymfom (se ”beskrivning” nedan).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: leukopeni, anemi, trombopeni

Mindre vanliga: pancytopeni

Mycket sällsynta: agranulocytos, allvarliga förlopp av benmärgshämning, lymfoproliferativa störningar (se ”beskrivning” nedan)

Ingen känd frekvens: eosinofili.

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner, anafylaktisk chock

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner, immunsuppression.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: påskyndande av diabetes mellitus.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: depression, förvirring

Sällsynta: humörsvägningar.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, trötthet, dåsighet

Mindre vanliga: yrsel

Mycket sällsynta: smärta, muskulär asteni, parestesi/hypestesi, förändrat smaksinne (metallsmak), konvulsioner, meningism, akut aseptisk meningit, paralyt

Ingen känd frekvens: encefalopati/leukoencefalopati.

Ögon

Sällsynta: synstörningar, konjunktivit

Mycket sällsynta: nedsatt syn, retinopati.

Hjärtat

Sällsynta: perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad.

Blodkär

Sällsynta: hypotoni, tromboembolihändelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerad med eosinofili (se avsnitt 4.4).
Symtom som tyder på potentiellt allvarlig lungskada (interstitiell pneumonit) är: torr, improduktiv hosta, andnöd och feber (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: faryngit

Sällsynta: lungfibros, andnöd och bronkialastma, pleurautgjutning

Ingen känd frekvens: epistaxis, pulmonell alveolär blödning.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: stomatit, dyspepsi, illamående, förlorad aptit, buksmärta

Vanliga: orala sår, diarré

Mindre vanliga: gastrointestinala sår och blödning, enterit, kräkning, pankreatit

Sällsynta: gingivit

Mycket sällsynta: hematemes, hematorré, toxisk megakolon.

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4)

Mycket vanliga: förhöjda transaminaser (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfat och bilirubin)

Mindre vanliga: cirros, fibros och fettdegeneration av levern, sänkt serumalbumin

Sällsynta: akut hepatit.

Mycket sällsynta: leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: exantem, erytem, pruritus

Mindre vanliga: ljussensibilisering, håravfall, ökning av reumatoida noduli, herpes zoster, vaskulit, herpesliknande eruptioner i huden, urticaria

Sällsynta: ökad pigmentering, akne, ekkymos, petekier, allergisk vaskulit

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökade pigmentförändringar på naglarna, akut paronyki, furunkulos, telangiectasi

Ingen känd frekvens: hidradenit, *erythema multiforme*, onykolys, hudexfoliation / exfoliativ dermatit.

Psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig exponering för UV-behandling. Strålningsdermatit och solskador kan återkomma ”recalled”.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: artralgi, myalgi, osteoporos

Sällsynta: stressfraktur

Ingen känd frekvens: osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar).

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: inflammation och sår i urinblåsan, njurinsufficiens, störd miktion

Sällsynta: njursvikt, oliguri, anuri, elektrolytstörningar

Ingen känd frekvens: proteinuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: inflammation och sår i vagina

Mycket sällsynta: förlust av libido, impotens, gynekomasti, oligospermi, störd menstruation, vaginal flytning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: feber, infektion, försämrad sårhäkning, hypogammaglobulinemi
Mycket sällsynta: lokal skada (bildande av steril abscess, lipodystrofi) vid injektionsstället efter intramuskulär eller subkutan administrering
Ingen känd frekvens: frossa, asteni, nekros på injektionsstället, ödem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lymfom/lymfoproliferativa störningar: det har förekommit rapporter om enskilda fall av lymfom och andra lymfoproliferativa störningar som i flera fall avtog efter avslutad behandling med metotrexat.

Uppkomsten och allvarlighetsgraden av biverkningar beror på dosnivån och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid lägre doser måste dock patienterna övervakas regelbundet av läkaren med korta intervall.

Subkutan applicering av metotrexat tolereras väl lokalt. Endast lindriga hudreaktioner har observerats, vilka avtar under terapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Toxicitet av metotrexat påverkar främst det hematopoetiska systemet.

Behandlingsåtgärder i fall av överdosering

Kalciumfolinat är den specifika antidoten för att neutralisera de toxiska biverkningarna av metotrexat.

I fall av oavsiktlig överdosering bör en dos kalciumfolinat likvärdig med eller högre än den skadliga dosen metotrexat administreras intravenöst eller intramuskulärt inom en timme och doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

I fall av massiv överdosering kan det bli nödvändigt med vätsketillförsel och urinalkalisering för att förhindra att metotrexat och/eller dess metaboliter fälls ut i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats förbättra metotrexateliminerings. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermittent hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel,
ATC-kod: L04AX03.

Antireumatiskt läkemedel för behandling av kroniska, inflammatoriska reumatiska sjukdomar och polyartritiska former av juvenil idiopatisk artrit. Immunmodulerande och antiinflammatoriskt medel.

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör klassen cytotoxiska medel som kallas antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv inhibition av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar sålunda DNA- och RNA-syntesen. Det har ännu inte klarlagts om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit, reumatoid artrit och Crohns sjukdom beror på en antiinflammatorisk eller en immunsuppressiv effekt och i vilken omfattning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid inflammerade ställen bidrar till dessa effekter.

En studie av veckoinjektioner av metotrexat hos en grupp patienter med kroniskt aktiv Crohns sjukdom (trots minst tre månaders prednisonbehandling) visade att metotrexat var effektivare än placebo för att förbättra symtomen och minska behovet av prednison. Totalt 141 patienter randomiserades i en kvot på 2:1 till metotrexat (25 mg i veckan) eller placebo. Efter 16 veckor var 37 patienter (39,4 %) i klinisk remission i metotrexatgruppen jämfört med 9 patienter (19,4 %, $p = 0,025$) i placebogruppen. Patienterna i metotrexatgruppen fick sammanlagt mindre prednison och deras medelpoäng för Crohn's Disease Activity Index var betydligt lägre än för de i placebogruppen ($p = 0,026$ respektive $p = 0,002$). (Feagan et al. 1995)

En studie av patienter, som gått i remission efter 16 till 24 veckors behandling med 25 mg metotrexat, visade att en låg dos metotrexat underhåller remission. Patienterna randomiserades till att få antingen metotrexat i en dos på 15 mg i.m. en gång i veckan eller placebo i 40 veckor. I vecka 40 var 26 patienter (65 %) i remission i metotrexatgruppen och färre behövde prednison för återfall (28 %) jämfört med placebogruppen (39 %, $p = 0,04$ respektive 58 %, $p = 0,01$). (Feagan et al. 2000)

Biverkningarna som observerades i studierna av metotrexat för Crohns sjukdom i kumulativa doser har inte visats ha en annan säkerhetsprofil för metotrexat än den profil som redan är känd. Därför måste ungefär samma försiktighetsåtgärder vidtas vid användning av metotrexat för behandling av Crohns sjukdom som för andra reumatiska eller icke-reumatiska indikationer för metotrexat (se avsnitt 4.4 och 4.6).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för subkutan, intravenös och intramuskulär injektion är jämförbar och nästan 100 %.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. När läkemedlet distribueras till kroppens vävnader återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater särskilt i lever, njurar och mjälte, vilka kan dröja kvar i veckor eller månader. Administrerat i små doser passerar metotrexat ut i likvorn i minimala mängder.

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Den huvudsakliga metaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker, främst i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv sekretion i proximala tubuli. Cirka 5–20 % metotrexat och 1–5 % 7-hydroximetotrexat elimineras biliärt. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Den terminala halveringstiden är i medeltal 6–7 timmar och uppvisar avsevärd variation (3–17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Särskilda populationer

I fall av nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Uppgift saknas om försämrad eliminering när det gäller nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Studier av kronisk toxicitet på mus, råttor och hund visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression, och levertoxicitet.

Mutagen och carcinogen potential

Långtidsstudier på råttor, mus och hamster visade inga tecken på carcinogenicitet av metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt kan förväntas hos människa.

Reproduktionseffekter

Teratogena effekter har visats hos fyra arter (råttor, mus, kanin, katt). Hos rhesusapor visades inte några missbildningar relevanta för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet finns tillgängligt i förfyllda sprutor av klart glas (typ I) med 1 ml kapacitet med en kolvpropp av klorbutylgummi (typ I) med fast injektionsnål och nålskydd.

0,3 ml förfylld spruta, finns i förpackning med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprutor.

0,4 ml förfylld spruta, finns i förpackning med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprutor.

0,6 ml förfylld spruta, finns i förpackning med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprutor.
0,8 ml förfylld spruta, finns i förpackning med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprutor.
1,0 ml förfylld spruta, finns i förpackning med 1, 4, 5, 6, 10 eller 12 sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanterings- och destruktionssättet måste överensstämma med det för andra cytotoxiska preparat i enlighet med gällande anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera metotrexat.

Föräldrar, vårdgivare och patienter ska uppmanas att förvara metotrexat utom räckhåll för barn, helst i ett låst skåp.

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdgivare använda engångshandskar när metotrexat hanteras.

Kontakt med hud eller slemhinnor ska undvikas. Om metotrexat kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, ska området omedelbart tvättas noggrant med tvål och vatten.

Spill ska omedelbart torkas upp.

Detta läkemedel ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar eller om förpackningen är skadad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32125

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.4.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 11.11.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.1.2023