

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 100 mg metotreksaattia.

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, tummankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml annetaan laskimonsisäisesti.

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

Suuriannoksinen hoito:

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

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

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

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

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

Kalsiumfolinaatin antamisen lisäksi metotreksaatin nopea eliminaatio on varmistettava seuraavin keinoin:

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

Munuaistoimintaa on seurattava päivittäisillä seerumin kreatiniinimittauksilla.

Tarkemmat tiedot, ks. kalsiumfolinaatin valmisteyhteenvedo.

Jos potilaalla esiintyy leukopenian merkkejä, metotreksaattihoito on hyvä tauotta.

Seuraavat hoitosuunnitelmat on tarkoitettu vain esimerkeiksi.

Akuutti lymfaattinen leukemia:

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

Lapset:

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

Aikuiset:

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

Rintasyöpä:

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

Osteosarkooma:

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat:

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

Iäkkäät

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

4.3 Vasta-aiheet

Metotreksaattia ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Toksisuus

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

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

Metotreksaattihoidon keskeyttäminen ei aina johda haittavaikutusten täydelliseen häviämiseen.

Metotreksaattihoidon edellytys on, että seerumin metotreksaattipitoisuus pystytään määrittämään.

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

Ruoansulatuselimistö

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

Veri ja imukudos

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

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

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

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

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

Pidempiaikaisen metotreksaattihoidon yhteydessä on tehtävä tarvittaessa luuydinbiopsioita.

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

Maksatoiminta

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

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

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

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

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

Munuaistoiminta

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

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

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

Hermosto

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

Leukoencefalopatiaa on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet peroraalista metotreksaattia.

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.

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

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

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

Keuhkotoiminta

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

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

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Valoherkkyys

Liiallisena auringonpolttamana ilmenevää valoherkkyttä on havaittu joillakin metotreksaattia käyttävillä henkilöillä (ks. kohta 4.8). Altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai Uvsäteilylle on vältettävä, paitsi jos se on lääketieteellisesti aiheellista. Potilaiden on käytettävä riittävää aurinkosuojaa voimakasta auringonvaloa vastaan.

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

Immuunijärjestelmä

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

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

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

Kasvaimet

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

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

Suuriannoksen hoidon käyttöä muussa kuin hyväksytyissä kasvaimiin liittyvissä käyttöaiheissa tutkitaan; terapeutista hyötyä ei ole osoitettu.

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Foolihappolisä

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

Suosittelut seurantatutkimukset ja turvatoimet

Seuraavat tutkimukset on tehtävä **ennen hoitoa**: täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, maksaentsyymit (ALAT, ASAT, AFOS), bilirubiini, seerumin albumiini, munuaisten retentiokoe (tarvittaessa myös kreatiniinipuhdistuma), hepatiittiserologia (A, B, C), tarvittaessa tuberkuloosin pois sulkeminen sekä keuhkokuva. Keuhkojen toimintakokeista saattaa olla hyötyä, jos epäillään keuhkosairautta (esim. interstiaalista pneumoniaa) tai jos relevantit viitearvot ovat saatavilla ensimmäiseltä tutkimuskerralta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jos kreatiniiniarvo on suurentunut, annosta on pienennettävä. Jos seerumin kreatiniiniarvo on yli 2 mg/dl, metotreksaattihoidosta ei saa antaa. Jos potilas on munuaistoiminnaltaan rajatapaus (esim. iäkkäämpi potilas), seurannan on oltava tarkkaa. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka saavat lisälääkkeitä, jotka voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota, aiheuttaa munuaistoksisuutta (esim. ei-steroidaaliset reumalääkkeet) tai johtaa hematopoieettisiin häiriöihin.

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

Suuontelo ja nielu on tutkittava päivittäin limakalvomuutosten varalta.

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

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

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus – Lisääntymiseen liittyvät riskit

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

Ehkäisyneuvoja miehille, ks. kohta 4.6.

Käyttö lapsille ja nuorille

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

Akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) sairastavilla pediatriisilla potilailla voi esiintyä vaikeaa neurotoksisuutta, kun metotreksaattia annetaan laskimoon (1 g/m²). Tämä ilmenee yleensä yleistyneenä tai paikallisalkuisena epileptisenä kohtauksena.

Leukoencefalopatiaa ja/tai mikroangiopaattista kalkkeutumista on havaittu yleensä oireisilla potilailla diagnostisissa kuvantamistutkimuksissa.

Käyttö iäkkäille

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

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

L-asparaginaasi antagonisoi metotreksaatin vaikutuksia metotreksaatin samanaikaisen annon aikana.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä (DMARD-lääkkeitä) ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ei saa antaa ennen suuriannoksista metotreksaattihoitoa eikä hoidon aikana.

NSAID-lääkkeiden ja suuriannoksisen metotreksaatin samanaikainen anto on johtanut suurentuneisiin ja pitkittyneisiin metotreksaattipitoisuuksiin seerumissa, mikä on johtanut kuolemaan vaikean hematologisen (luuydinloma ja aplastinen anemia) ja ruoansulatuskanavan toksisuuden takia.

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

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

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

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

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

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

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

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

Prokarbatsiinin anto suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

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

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

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

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

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

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

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

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

Metamitsolin ja metotreksaatin samanaikainen anto voi lisätä metotreksaatin hematotoksista vaikutusta etenkin iäkkäille potilaille. Tästä syystä niiden samanaikaista annostelua tulee välttää.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

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

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskaudenehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja tehokasta ehkäisyä on käytettävä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava ennen hoidon aloitusta metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskaus on suljettava varmuudella pois asianmukaisin menetelmin (esim. tekemällä raskaustesti). Hoidon aikana

raskaustesti on uusittava kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos ehkäisyn käytössä on ollut taukoja). Jos naispotilas voi tulla raskaaksi, hänelle on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Raskauden ehkäisy miehillä

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

Seksuaalisesti aktiivisia miespotilaita ja heidän naiskumppaneitaan suositellaan varotoimenpiteenä käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 3 kuukauteen metotreksaattihoidon päätyttyä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Ulseratiivinen stomatiitti on yleensä ensimmäinen toksisuuden merkki.

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

Taulukon jälkeen annetaan tarkempia tietoja.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Infektiot		Vyöruusu	Opportunisti-infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan	Sepsis (myös kuolemaan johtava sepsis)	Herpes simplex-hepatiitti, kryptokokkoosi, histoplasmoosi, CMV-infektiot (myös keuhkokuume), disseminoitunut herpes simplex, nokardioosi, <i>pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume*	Keuhkokuume, hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, hepatiitti C -infektion paheneminen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Pahanlaatuiset lymfoomat*		Tuumorilyysioireyhtymä*	
Veri ja imukudos*	Trombosytopenia, leukopenia	Anemia, pansytopenia, myelosuppressio, agranulosytoosi		Megaloblastinen anemia	Aplastinen anemia, eosinofilia, neutropenia, lymfadenopatia (osittain korjautuva), lymfoproliferatiiviset häiriöt (ks. kuvaus jäljempänä) (osittain korjautuva)	
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, immunosuppressio		Hypogammaglobulinemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Diabetes			
Psykkiset häiriöt			Masennus	Mielialan vaihtelut, ohimenevät aistihäiriöt		
Hermosto	Päänsärky, kiertohuimaus	Uneliaisuus, parestesia	Hemipareesi, sekavuus, epileptiset kohtaukset (parenteraalisesä käytössä)	Pareesi, puhehäiriöt, ml. dysartria ja afasia, myelopatia (lumbaalisen	Myastenia ja raajakipu, dysgeusia (metallinen maku), akuutti aseptinen meningiitti, meningismi	Neurotoksisuus, araknoidiitti, paraplegia, stupor, ataksia,

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
				annon jälkeen)	(paralyysi, oksentelu), kallon hermo-oireyhtymä	dementia, aivo-selkäydinnes-teen paineen nousu. Metotreksaa- tin anto laskimoon voi johtaa myös akuuttiin enkefaliittiin ja akuuttiin enkefalopatia an ja täten kuolemaan.
Silmät		Konjunktiviitti		Näön heikentyminen (osittain vaikea), vaikea verkkokalvon laskimotromboosi	Periorbitaalinen turvotus, blefariitti, kyynelnesteen liikatuotanto ja silmien valonarkuus, ohimenevä sokeutuminen, näön menetys	
Sydän					Perikardiitti, perikardiumtamponaatio, perikardiumeffuusio	
Verisuonis to			Vaskuliitti, allerginen vaskuliitti	Hypotensio, trombo-emboliset tapahtumat (mm. valtimotromboosi ja aivotromboosi, tromboflebiitti, syvä laskimotromboosi		
Hengityseli met, rintakehä ja välikarsina*	Yskä	Interstitiaalisen alveoliitista/pneumoniitista johtuvat keuhkokomplikaatit ja niihin liittyvät kuolemat (metotreksaattihoidon annoksesta ja kestosta riippumatta)	Keuhkofibroosi, pleuraeffuusio	Nielutulehdus, hengityspy-sähdys, keuhkoembo- lia	Krooninen interstitiaalinen keuhkosairaus, astman kaltaiset reaktiot, joihin liittyy yskää, hengenahdistusta ja patologistia löydöksiä keuhkojen toimintakokeessa	Rintakipu, hypoksia

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Ruoansulatus-elimistö*	Ruokahaluttomuus, ripuli (etenkin ensimmäisten 24–48 tunnin kuluessa metotreksaatin annon jälkeen), vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ulseratiivinen stomatiitti (etenkin ensimmäisten 24–48 tunnin kuluessa metotreksaatin annon jälkeen)		Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, pankreatiitti	Enteriitti, ientulehdus, veriulosteet	Veriokseennus	Ei-infektioperäinen peritoniitti, suolen perforaatio, glossiitti
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AFOS ja bilirubiini)		Maksatoksisuus, rasvamaksa, krooninen maksafibroosi ja -kirroosi, seerumin albumiiniarvon pieneneminen	Akuutti maksatulehdus	Akuutti maksanekroosi, akuutti maksan dissoluutio, maksan vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudosis*	Hiustenlähtö	Eksanteema, punoitus, kutina, ihon haavaumat	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), vaikeina toksisina reaktioina; herpetiformiset ihomuutokset, nokkosihottuma, ihon hyperpigmentaatio, noduloosi, haavojen paranemishäiriöt, valoherkkyysreaktiot	Akne, petekiat, mustelmat, erythema multiforme, erytematoottiset ihottumat, kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, onykolyysi	Furunkuloosi, teleangiektasia, akuutti kynsien värimuutos	Lääkehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), dermatiitti, ihon kesiminen/eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Artralgia, myalgia, osteoporoosi	Rasitusmurtumat		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisen häiriön seurauksena)
Munuaiset	Kreatiniini-		Nefropatia,	Hyperurike-	Hematuria,	

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
ja virtsatiet	puhdistuman väheneminen		munuaisten vajaatoiminta, kystiitti ja haavaumat (joihin voi liittyä hematuriaa), virtsaamishäiriöt, dysuria, oliguria, anuria	mia, seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuuden suureneminen, atsotemia	proteinuria	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Sikiön epämuodostumat	Keskenmeno	Sikiökuolema	
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen haavaumat ja tulehdus	Ohimenevä oligospermia, ohimenevät kuukautishäiriöt	Oogeneesin/spermatogeneesin häiriö*, hedelmättömyys*, kuukautiskierron häiriöt, sukupuolivietin heikkeneminen, impotenssi, eritevuoto emättimestä, gynekomastia	Urogenitaalinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, sairautentunne		Kuume			Vilunvärsytykset

*Tiedot vakavista haittavaikutuksista, ks. kohta 4.4

Haittavaikutukset metotreksaatin intratekaalisen käytön aikana

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset metotreksaatin intramuskulaarisen käytön aikana

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

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

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

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

Yliannostuksen hoitotoimenpiteet

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

a) Ehkäisy

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

b) Hoito

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

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

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

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

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

Tahaton intratekaalinen yliannostus voi vaatia intensiivisiä systeemisiä vastatoimia:

Suuren kalsiumfolinaattimäärän **systeminen – ei intratekaalinen!** – anto, alkalinen diureesi, aivo-
selkäydinnesteen nopea poisto ja ventrikulolumbaalinen perfuusio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:
Antimetabolitit, foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA01

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen 24 tuntia.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Värittömistä puristelasista valmistetut injektio pullot (Ph. Eur. tyyppi I).

Methotrexat Ebewe on saatavilla yksittäispakkausissa, joissa on 1 injektio pullo (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Methotrexat Ebewe on saatavilla monipakkausissa, joissa on 5 injektio pulloa (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Injektio pullot on suljettu fluoropolymeerillä päällystetyllä klorobutyylitulpalla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

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

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

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

Solunsalpaajien käsittely:

Vain erityiskoulutuksen saanut henkilöstö saa käsitellä solunsalpaajia. Käittelyn tulee tapahtua vain tarkoitukseen suunnitelluissa tiloissa. Työtasot tulee suojata muovitetulla, imukykyisellä kertakäyttöpaperilla, jonka voi hävittää käytön jälkeen.

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

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

Jättemateriaali on hävitettävä sairaalan sytotoksisten lääkevalmisteiden käyttämistä koskevien vakiokäytäntöjen mukaisesti ja ottaen huomioon solunsalpaajajätteen hävittämistä koskevat voimassa olevat lait.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27756

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.08.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.04.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.09.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Methotrexate Ebewe, 100 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 100 mg metotrexat.

Varje injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 500 mg metotrexat.

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 1 000 mg metotrexat.

Varje injektionsflaska med 50 ml koncentrat innehåller 5 000 mg metotrexat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

1 ml innehåller 0,43 mmol (9,7 mg) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, mörkgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Methotrexate Ebewe är indicerat för behandling av olika maligna sjukdomar, t.ex. akut lymfatisk leukemi (ALL), bröstcancer och osteosarkom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med metotrexat ska initieras av eller ske i samråd med en läkare med omfattande erfarenhet av cytostatikabehandling.

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml administreras intravenöst.

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska får inte administreras intratekalt, intramuskulärt eller intraarteriellt eftersom en extrem spädning skulle krävas för dessa administreringsvägar. Ett läkemedel med lägre koncentration ska användas för dessa administreringsvägar.

Högdosbehandling:

Metotrexat kan användas i mycket höga doser (> 1 g) vid vissa neoplastiska sjukdomar. Sjukdomstillstånd som framgångsrikt har behandlats med högdos metotrexat, antingen ensamt eller i kombination med andra cytostatika, är akut lymfatisk leukemi, osteogent sarkom och vissa solida tumörer. Högdosbehandling ges normalt som en infusion under 24 timmar.

Dosen beräknas vanligtvis per m² kroppsytta.

Kalciumfolinat som skyddande behandling krävs när metotrexat administreras i doser som överstiger 500 mg/m² kroppsytta och måste övervägas vid doser på 100–500 mg/m² kroppsytta.

Som regel är den första dosen kalciumfolinat 15 mg (6–12 mg/m²) och den ska administreras 12–24 timmar (24 timmar senast) efter att infusionen med metotrexat påbörjats. Samma dos ska ges var 6:e timme under en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan behandlingen ändras till oral behandling.

48 timmar efter att infusionen med metotrexat påbörjats ska residualnivån av metotrexat mätas. Om residualnivån av metotrexat är > 0,5 µmol/l, kan det vara nödvändigt att intensifiera skyddande behandlingen.

Förutom administrering av kalciumfolinat måste en omgående utsöndring av metotrexat garanteras genom

- bibehållen stor urinmängd (adekvat hydrering)
- alkalisering av urin (t.ex. med natriumbikarbonat 8,4 %)

Njurfunktionen ska kontrolleras genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Mer information finns i produktresumén för kalciumfolinat.

Vid tecken på leukopeni bör metotrexat tillfälligt sättas ut.

Följande behandlingsregimer är bara exempel.

Akut lymfatisk leukemi:

- 3,3 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång dagligen i 4–6 veckor.
- 2,5 mg/kg varannan vecka.
- 30 mg/m²/vecka som underhållsbehandling.
- Högdosbehandling mellan 1 och 12 g/m² (i.v. 1–6 tim) som upprepas varje till var 3:e vecka.
- 20 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång i veckan.

Till barn:

- Doser upp till 8 000 mg/m² i.v. har administrerats sekventiellt (med efterföljande administrering av leukovorin) för konsolidering av remission och underhållsbehandling. Oral behandling med doser upp till 20 mg/m²/vecka ges tillsammans med intravenös administrering och intratekal CNS-profylax (se nedan) som underhållsbehandling.

Hos vuxna:

- Underhållsbehandling med sekventiell POMP-kombination och intratekal CNS-profylax (se nedan) med metotrexat är vanlig. Vid recidiv kan högdos metotrexat provas.

Bröstcancer:

- 40 mg/m² i.v. i kombination med andra cytostatika dag 1, eller 1 och 3, eller 1 och 8, eller 3 gånger per år.
- Metotrexat är en del av CMF-behandlingen, vid vilken metotrexatdosen normalt är 40 mg i.v. dag 1 och 8. Behandlingen upprepas med 3-veckorsintervall.

Osteosarkom:

Effektiv kombinationskemoterapi kräver administrering av flera cytotoxiska kemoterapier. Förutom högdos metotrexat med kalciumfolinat som skyddande behandling, kan doxorubicin, cisplatin och en kombination av bleomycin, cyklofosamid och daktinomycin (BCD) administreras. Startdosen för behandling med högdos metotrexat är 12 g/m². Om den här dosen är otillräcklig för att nå maximala serumkoncentrationer på 10⁻³ mol/l i slutet av infusionen, kan dosen ökas till 15 g/m² för efterföljande behandlingar. Om patienten kräks eller inte tolererar oral behandling ska kalciumfolinat administreras i.v. eller i.m.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Metotrexat ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen ska justeras enligt följande:

Kreatininclearance (ml/min):	% av dosen som ska administreras:
<u>> 50</u>	<u>100 %</u>
<u>20 – 50</u>	<u>50 %</u>
<u>< 20</u>	<u>metotrexat får inte användas</u>

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Metotrexat ska administreras med stor försiktighet, om det alls ska administreras, till patienter med signifikant aktuell eller tidigare leversjukdom, speciellt om den beror på alkohol.

Äldre

Dosreduktion ska övervägas hos äldre patienter på grund av nedsatt lever- och njurfunktion samt låga folatreserver som uppkommer med stigande ålder.

4.3 Kontraindikationer

Methotrexate Ebewe får inte användas till patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- allvarliga och/eller pågående infektioner
- stomatit, sår i magtarmkanalen
- betydligt nedsatt leverfunktion
- betydande njurdysfunktion
- dysfunktion i hematopoetiska systemet (t.ex. efter radioterapi eller kemoterapi)
- immunbristtillstånd
- hög alkoholkonsumtion
- amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling ska ges av läkare med erfarenhet av tumörbehandling och tillräcklig erfarenhet av behandling med metotrexat.

Toxicitet

Med tanke på risken för svåra toxiska reaktioner (som kan vara dödliga) under behandling med metotrexat måste patienterna övervakas noga för snabb upptäckt av symtom på toxiska reaktioner.

Patienterna ska informeras om den möjliga nyttan och riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) med metotrexatbehandling. De ska dessutom instrueras att snarast söka läkare om symtom på intoxication uppstår samt informeras om det efterföljande behovet att kontrollera symtom på intoxication (inklusive regelbundna laboratorieprover).

Utsättning av metotrexat leder inte alltid till komplett tillbakagång av biverkningar.

Behandling med metotrexat kräver att serumkoncentrationen av metotrexat kan mätas.

Metotrexat utsöndras endast långsamt från **patologiska ansamlingar av vätska i kroppskaviteter** (det så kallade "tredje rummet"), såsom ascites och vätska i lungsäcken, vilket leder till förlängd halveringstid i plasma och oväntad toxicitet. Vätskan måste avlägsnas innan metotrexat sätts in, om möjligt genom punktion.

Magtarmkanalen

Om patienten får **ulcerös stomatit** eller **diarré, hematemes, svart avföring** eller **blod i avföringen**, ska behandlingen avbrytas eftersom hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation annars kan bli följden.

Blodet och lymfsystemet

Metotrexat kan hämma **hematopoesen** och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni.

De första tecknen på dessa livshotande komplikationer kan vara feber, halsont, sår i munslimhinnan, influensaliknande symtom, kraftig utmattning, epistaxis och hudblödningar.

Vid behandling av tumörsjukdomar ska metotrexat endast fortsätta om den möjliga nyttan överväger risken för allvarlig myelosuppression.

Megaloblastanemi har rapporterats, särskilt vid långtidsbehandling av äldre patienter.

Efter behandling med läkemedel som har en kumulativ myelotoxisk effekt liksom efter **strålbehandling av benmärgen**, måste en minskad benmärgsreserv beaktas eftersom detta kan leda till att benmärgen är känsligare för metotrexatbehandling och ytterligare hämma det hematopoetiska systemet.

Under långtidsbehandling med metotrexat ska benmärgsbiopsi tas vid behov.

Vid **akut lymfatisk leukemi** kan metotrexat orsaka smärtor i övre vänstra delen av buken (inflammation i mjältkapseln på grund av nedbrytning av leukemiceller).

Leverfunktion

Med tanke på dess möjliga **hepatotoxiska** effekt rekommenderas att patienten inte tar andra hepatotoxiska läkemedel eller läkemedel som anses vara hepatotoxiska, och även avstår från alkohol eller minimerar alkoholintaget under behandling med metotrexat.

Metotrexat kan orsaka akut **hepatit** och kronisk, även dödlig **hepatotoxicitet** (fibros och cirros), oftast först efter längre tids användning. Akut förhöjda leverenzymers observeras ofta. Dessa är vanligen övergående och asymtomatiska och inte föregångare till efterföljande leversjukdom.

Metotrexat har inducerat **reakivering av hepatit B-infektion eller förvärrad hepatit C-infektion**, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av hepatit B-reakivering inträffade efter utsättning av metotrexat. För bedömning av befintlig leversjukdom hos patienter som tidigare haft hepatit B- eller C-infektion ska kliniska tester och laborietester utföras. Grundat på dessa analyser kan metotrexat visa sig vara olämpligt för vissa patienter.

Om patienten har en **inaktiv kronisk infektion**, t.ex. herpes zoster eller tuberkulos, krävs också särskild försiktighet med tanke på eventuell aktivering.

Extra försiktighet ska i regel iakttas vad gäller **patienter med insulinberoende diabetes mellitus**, eftersom enstaka fall av levercirros utan intermitterent ökning av transaminaser har inträffat under metotrexatbehandling.

Njurfunktion

Patienter med **nedsett njurfunktion** ska endast behandlas med metotrexat med största försiktighet och i låga doser eftersom elimineringen av metotrexat är långsammare hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Behandling med metotrexat kan försämra njurfunktionen och leda till en ökning av vissa laborietvärden (kreatinin, urea, seruminsyra) som kan resultera i **akut njursvikt** med oliguri/anuri. Detta beror sannolikt på utfällning av metotrexat och dess metaboliter i njurtubuli.

Tillstånd som leder till **dehydrering**, som kräkningar, diarré och stomatit, kan öka toxiciteten av metotrexat på grund av en ökad koncentration av läkemedlet. I dessa fall ska stödjande behandling sättas in och behandlingen med metotrexat avbrytas till symtomen försvunnit.

Centrala och perifera nervsystemet

Hos patienter som tidigare strålats mot kraniet har leukoencefalopati rapporterats efter intravenös administrering av metotrexat. Kronisk leukoencefalopati förekom också hos patienter som fått upprepade höga doser metotrexat med kalciumfolinat som skyddande behandling utan föregående kranieell strålning. Det finns belägg för att kranieell strålning i kombination med intratekalt metotrexat ökar incidensen av leukoencefalopati (se även avsnitt 4.8).

Det finns rapporter om leukoencefalopati hos patienter som behandlat med oralt metotrexat.

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.

Efter **intratekal administrering** av metotrexat måste patienterna övervakas avseende tecken på neurotoxicitet (CNS-skador, meningeal retning, tillfällig eller permanent paralis, encefalopati).

Allvarliga neurologiska biverkningar, från huvudvärk till paralis, koma och strokeliknande episoder, observerades främst hos ungdomar och vuxna som fick **metotrexat intratekalt i kombination med intravenöst cytarabin**.

Under behandling med högdosmetotrexat observerades ett övergående **akut neurologiskt syndrom** som bland annat kan visa sig som onormalt beteende, fokala sensomotoriska symtom (inklusive tillfällig blindhet) och normala reflexer. Den exakta orsaken är inte känd.

Lungfunktion

Särskild försiktighet krävs för patienter med **nedsett lungfunktion**.

Lungkomplikationer, vätska i lungsäcken, alveolit eller pneumonit med symtom som torrhosta, feber, allmän sjukdomskänsla, hosta, smärta i bröstkorget, dyspné, hypoxemi och infiltrat på toraxröntgen eller icke-specifik pneumoni som uppträder under metotrexatbehandling kan vara tecken på en möjlig skada med eventuellt dödlig utgång. Lungbiopsier har visat olika fynd (t.ex. interstitiellt ödem, mononukleära infiltrat eller icke-kaseösa granulom). Om dessa komplikationer misstänks ska metotrexat omedelbart sättas ut och noggrann utredning inledas, bland annat för att utesluta infektioner och tumörer. Lungsjukdomar framkallade av metotrexat kan uppkomma akut när som helst under behandlingen, är inte alltid reversibla och har rapporterats vid så låga doser som 7,5 mg/vecka.

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.

Hud och subkutan vävnad

Allvarliga och ibland dödliga **hudreaktioner** som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) har rapporterats efter engångs- eller kontinuerlig administrering av metotrexat.

Ljuskänslighet

Ljuskänslighet som manifesteras av reaktioner med kraftiga solskador har observerats hos vissa personer som tar metotrexat (se avsnitt 4.8). Exponering för kraftigt solljus eller UV-strålning ska undvikas, såvida det inte är medicinskt indicerat. Patienterna ska använda lämpligt solskydd för att skydda sig mot starkt solljus.

Psoriasislesioner kan förvärras av UV-strålning vid samtidig behandling med metotrexat. Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under behandling med metotrexat (så kallad "recall"-reaktion).

Immunsystemet

Under metotrexatbehandling kan **opportunistiska infektioner** uppkomma, inklusive *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, som kan vara dödliga. Om en patient har lungsymtom ska risken för *pneumocystis jirovecii*-pneumoni beaktas.

Beroende på den eventuella effekten på immunsystemet kan metotrexat leda till falska vaccinations- och testresultat (immunologiska metoder för att konstatera immunreaktion). Vaccinationer som ges under metotrexatbehandling kan vara ineffektiva.

På grund av den ökade infektionsrisken ska **vaccination med levande vaccin** inte utföras under metotrexatbehandling.

Neoplasier

Hos patienter med snabbväxande tumörer kan metotrexat, liksom andra cytostatika, inducera **tumörlyssyndrom**. Lämpliga stödjande åtgärder och läkemedelsbehandling kan förhindra eller minska dessa komplikationer.

Malignt lymfom har rapporterats som en mindre vanlig biverkning under behandling med lågdosmetotrexat. I vissa fall gick sjukdomen tillbaka när behandlingen med metotrexat hade avslutats. Om patienten får lymfom ska metotrexatbehandlingen därför först avbrytas och endast om lymfomet inte går tillbaka ska lämplig behandling sättas in. I en nyligen genomförd studie gick det inte att fastställa att behandling med metotrexat ökar förekomsten av lymfom.

Högdosregimer för behandling av cancersjukdomar utanför de godkända indikationerna används i forsknings syfte och någon terapeutisk nytta har inte påvisats.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Strålbehandling under behandling med metotrexat kan öka risken för mjukvävnads- eller skelettnekros.

Tillskott av folsyra

Folatbrist kan öka toxiciteten av metotrexat (se avsnitt 4.5).

Rekommenderad uppföljning och säkerhetsåtgärder

Följande analyser ska utföras **före behandlingen**: komplett blodstatus med differentialräkning, leverenzym

(ALAT [GPT], ASAT [GOT], ALP), bilirubin, serumalbumin, test av renal retention (vid behov med kreatininclearance), serologi för hepatit (A, B, C), vid behov test för att utesluta tuberkulos, samt toraxröntgen. Lungfunktionstest kan vara till hjälp vid misstänkt lungsjukdom (t.ex. interstitiell pneumoni) eller om det finns relevanta referensvärden från den första undersökningen.

Regelbundna **kontroller av metotrexatkoncentrationen i serum** är nödvändiga såväl under som efter behandling med högdosmetotrexat, och är beroende av dos och använt behandlingsprotokoll (se även avsnitt 4.9). På detta sätt kan toxicitet och mortalitet orsakat av metotrexatbehandlingen reduceras betydligt.

Patienter med vätska i lungsäcken, ascites, ocklusion i magtarmkanalen, dehydrering, minskat pH i urinen, nedsatt njurfunktion, eller som tidigare behandlats med cisplatin, löper särskilt stor risk att utveckla förhöjda metotrexatnivåer eller långsamt sjunkande metotrexatnivåer. Dessa patienter måste stå under strikt övervakning.

Hos vissa patienter kan metotrexatutsöndringen vara fördröjd utan någon av ovan beskrivna orsaker. Det är viktigt att dessa patienter upptäcks inom 48 timmar efter behandlingen eftersom toxiciteten av metotrexat annars kan vara irreversibel.

Skyddande behandling med kalciumfolinat ska ges efter behandling med metotrexat som getts i doser från 100 mg/m² kroppsyta. Beroende på metotrexatdos och infusionens varaktighet krävs olika doser kalciumfolinat för att skydda normal utbytesvävnad från allvarliga toxiska effekter.

Adekvat behandling med kalciumfolinat måste sättas in inom 42 till 48 timmar efter metotrexatbehandlingen. Koncentrationen av metotrexat ska som ett minimum kontrolleras efter 24, 48 och 72 timmar och vid behov även därefter för att avgöra hur länge behandling med kalciumfolinat behövs.

Under behandling med metotrexat **måste blodkroppsräkning**, med trombocyter och leukocyter, **utföras kontinuerligt** (från dagligen till en gång i veckan).

Före insättning av kombinationsbehandling som inkluderar metotrexat i höga doser ska leukocyt- och trombocytvärdena ligga över de minimivärden som anges i relevant behandlingsprotokoll (leukocyter 1 000 till 1 500/μl, trombocyter 50 000 till 100 000/μl).

Dalvärden för cirkulerande leukocyter, neutrofiler och trombocyter nås oftast mellan 5 och 13 dagar efter intravenös administrering av metotrexat (med återhämtning efter 14 till 28 dagar). Leukocyter och neutrofiler kan ibland ha två dalvärden, det första efter 4-7 dagar och det andra efter 12-21 dagar, följt av återhämtning.

Test av lever- och njurfunktion samt **urinalys** ska göras regelbundet.

Övergående **förhöjda transaminaser** upp till 2–3 gånger ses hos 13–20 % av patienterna som behandlas med metotrexat. Detta föranleder oftast ingen ändring av behandlingsschemat. Kvarstående avvikande leverenzymmer och/eller minskat serumalbumin kan emellertid vara tecken på allvarlig levertoxicitet. Om de förhöjda leverenzymvärdena kvarstår ska dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas. Vid längre tids leverdysfunktion ska metotrexat alltid sättas ut. Enzymdiagnostik är inte en tillförlitlig indikation på eventuell utveckling av morfologiskt detekterbar levertoxicitet, dvs. även vid normala transaminasvärden kan leverfibros vara enbart histologiskt identifierbar, eller i mer sällsynta fall kan patienten också ha levercirros.

Kontroll av kreatinin, urea och elektrolyter rekommenderas dag 2 och 3, särskilt vid behandling med höga doser metotrexat, för att tidigt kunna diagnostisera en förestående rubbning av metotrexatutsöndringen.

Vid tecken på **nedsatt njurfunktion** (t.ex. kraftiga biverkningar av tidigare metotrexatbehandling eller urinvägsobstruktion) ska kreatininclearance analyseras. Behandling med metotrexat i hög dos ska endast ges om kreatininvärdet ligger inom normalintervallen.

Vid förhöjt kreatininvärde ska dosen minskas. Vid serumkreatininvärden som överstiger 2 mg/dl ska metotrexat inte sättas in. Vid tveksam njurfunktion (t.ex. hos äldre patienter) krävs noggranna kontroller. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som kan minska utsöndringen av metotrexat, orsaka njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som kan leda till hematopoetiska sjukdomar.

Urinutsöndring och pH-värde i urinen ska övervakas under infusionen med metotrexat. För att minska njurtoxiciteten och som profylax för att förhindra njursvikt ska **tillräcklig mängd vätska ges intravenöst och urinen ska alkaliserats** ($\text{pH} \geq 7$).

Munhåla och farynx ska inspekteras dagligen avseende slemhinneförändringar.

Särskilt strikt övervakning krävs efter tidigare intensiv strålbehandling, vid nedsatt allmäntillstånd eller juvenil eller mycket ålder.

Tätare kontroller kan behövas vid insättning av behandlingen, när dosen ändras eller vid tillstånd som medför ökad risk för förhöjda metotrexatnivåer (t.ex. dehydrering, nedsatt njurfunktion, insättning av eller ökad dos av samtidiga läkemedel t.ex. icke-steroida antireumatiska läkemedel).

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under behandling, och har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré hos människa under behandling och en kort tid efter utsättning av behandling. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

Teratogenicitet – Reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermisbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktionen, missfall och kongenitala missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Vid icke-onkologiska indikationer måste graviditet uteslutas innan Methotrexate Ebewe används. 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.

Användning till barn och ungdomar

Särskild försiktighet krävs när metotrexat används till barn. Behandlingen ska följa de behandlingsprotokoll som tagits fram specifikt för barn.

Hos **pediatriska patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL)**, kan allvarlig neurotoxicitet utvecklas efter behandling med intravenöst metotrexat (1 g/m^2 kroppsytan), vilket vanligen ger symtom som generaliserade eller partiella epileptiska anfall.

Leukoencefalopati och/eller mikroangiopatisk förkalkning sågs hos symtomatiska patienter vid diagnostisk bildundersökning.

Användning till äldre patienter

Särskild försiktighet krävs också för äldre patienter. Patienterna ska undersökas ofta avseende tidiga tecken på toxicitet. Se även avsnitt 4.2 "Äldre patienter".

Detta läkemedel innehåller 0,43 mmol (eller 9,7 mg) natrium per ml.

Detta läkemedel innehåller 48,5 natrium per 5 ml injektionsflaska, motsvarande 2,4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 97 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, motsvarande 4,85 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 485 mg natrium per 50 ml injektionsflaska, motsvarande 24,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Methotrexate Ebewe 50 ml injektionsflaska bedöms ha ett högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

L-asparaginas har antagonistisk effekt på metotrexat vid administrering samtidigt med metotrexat.

Kolestyramin kan öka icke-renal eliminering av metotrexat genom att störa den enterohepatiska cirkulationen.

Samtidig administrering av **erythrocytkoncentrat** och metotrexat kräver särskild övervakning av patienten. Patienter som får blodtransfusioner efter metotrexatinfusion under 24 timmar kan drabbas av ökad toxicitet på grund av den höga serumkoncentrationen av metotrexat under längre tid.

Samtidig användning av **läkemedel som leder till folatbrist** (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet krävs därför även vid redan befintlig folsyrabrist.

Å andra sidan kan samtidig administrering av **läkemedel som innehåller folsyra** liksom **vitaminpreparat som innehåller folsyra eller folsyraderivat** minska effekten av metotrexat. **Kalciumfolinat i höga doser** kan minska effekten av metotrexat som administreras intratekalt.

Hepatotoxiska effekter av metotrexat kan öka vid regelbunden alkoholkonsumtion eller vid administrering av andra hepatotoxiska läkemedel (t.ex. azatioprin, leflunomid, retinoider och sulfasalazin). Patienter som samtidigt använder hepatotoxiska läkemedel ska övervakas noga. Konsumtion av alkohol ska undvikas under metotrexatbehandling.

I enstaka fall har **kortikosteroider** lett till disseminerad herpes zoster hos patienter som har herpes zoster eller postherpetisk neuralgi och samtidigt använder metotrexat.

Metotrexat i kombination med **leflunomid** kan öka risken för pancytopeni.

Samtidig användning av **merkaptopurin** och metotrexat kan öka plasmakoncentrationen av merkaptopurin och kräva dosjustering vid samtidig användning.

Sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska inte administreras före eller under högdosbehandling med metotrexat. Samtidig administrering av NSAID och högdosmetotrexat ledde till förhöjda och kvarstående metotrexatnivåer i serum, som resulterade i dödsfall på grund av allvarlig hematologisk (benmärgssuppression och aplastisk anemi) och gastrointestinal toxicitet.

I en djurstudie ledde NSAID, inklusive salicylsyra, till minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed till ökad toxicitet på grund av förhöjda metotrexatnivåer. NSAID och lågdosmetotrexat ska därför endast användas samtidigt med försiktighet.

Om patienten har riskfaktorer, t.ex. tveksam njurfunktion, rekommenderas inte samtidig behandling med NSAID och metotrexat.

Samtidig användning av metotrexat och DMARD (t.ex. guldsalter, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) har inte studerats och en förhöjd metotrexatotoxicitet kan inte uteslutas.

Orala antibiotika som tetracykliner, kloramfenikol och ej absorberbara bredspektrumantibiotika kan minska tarmabsorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran och den bakteriella metabolismen av metotrexat.

Penicilliner och sulfonamider kan i enstaka fall minska renal clearance av metotrexat, vilket kan leda till förhöjda serumkoncentrationer av metotrexat och samtidig hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Den tubulära utsöndringen i njurarna minskas av **ciprofloxacin**. Om metotrexat används samtidigt med detta läkemedel ska patienten övervakas noga.

Hos patienter med akut lymfatisk leukemi har minskade plasmanivåer av **fenytoin** observerats under induktionsbehandling som, förutom prednison, vinkristin och 6-merkaptopurin, även innehöll metotrexat i höga doser med kalciumfolinat som skyddande läkemedel.

Pyrimetamin eller **trimetoprim-sulfametoxazol** i kombination med metotrexat kan orsaka pancytopeni, sannolikt genom additiv hämning av dihydrofolsyreduktas på grund av dessa substanser och metotrexat (angående interaktioner mellan sulfonamider och metotrexat, se ovan).

Administrering av **prokarbazin** under behandling med högdosmetotrexat ökar risken för nedsatt njurfunktion.

Samtidig administrering av **protonpumpshämmare** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad renal eliminering av metotrexat och därmed till en indirekt dosökning.

Samtidig användning av protonpumpshämmare och högdosmetotrexat ska därför undvikas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig användning av intratekalt metotrexat och cytarabin i.v. kan öka risken för allvarliga neurologiska biverkningar, från huvudvärk till paralyser, koma och stroke-liknande episoder.

Metotrexat kan minska clearance av **teofyllin**. Regelbundna kontroller av teofyllinnivån i plasma är därför nödvändiga vid användning samtidigt med metotrexat.

Följande läkemedel kan öka biotillgängligheten för metotrexat (indirekt dosökning) och öka dess toxicitet på grund av **bortträngning av metotrexat från plasmaproteiners bindningsställe**: amidopyrin-derivat, para-aminobensoesyra, barbiturater, doxorubicin, p-piller, fenylobutazon, fenytoin, probenecid, salicylater, sulfonamider, tetracykliner, lugnande medel, sylfonylurea, penicilliner, pristinamycin och kloramfenikol. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas noga.

Följande läkemedel kan orsaka **minskad tubulär utsöndring** och därmed ökad toxicitet av metotrexat, särskilt vid låg dos: para-aminohippursyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, probenecid, salicylater, sulfonamider och andra svaga organiska syror. Samtidig användning av metotrexat ska därför övervakas noga.

Nefrotoxiciteten kan öka om högdosmetotrexat kombineras med ett potentiellt nefrotoxiskt kemoterapeutiskt medel (t.ex. cisplatin).

Under **(för-)behandling med läkemedel som kan orsaka biverkningar på benmärgen** (t.ex. amidopyrinderivat, kloramfenikol, fenytoin, pyrimetamin, sulfonamider, trimetoprim-sulfametoxazol, cytostatika), måste risken för allvarliga hematopoetiska störningar på grund av behandling med metotrexat beaktas.

Samtidig administrering av metamizol och metotrexat kan öka den hematotoxiska effekten av metotrexat, i synnerhet hos äldre patienter. Därför ska samtidig administrering undvikas.

Benmärgssuppression och minskade folatnivåer har förekommit vid samtidig administrering av triamteren och metotrexat.

Levande vacciner ska inte ges under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av **levetiracetam** och metotrexat har minskat clearance av metotrexat och lett till ökad eller förlängd koncentration av metotrexat i blodet till potentiellt toxiska nivåer. Metotrexat- och levetiracetamkoncentrationen i blodet ska övervakas noga hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

Användning av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit samt ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet vid intratekal administrering. Denna effekt kan visserligen reduceras genom administrering av kalciumfolinat, men samtidig användning av kväveoxid och metotrexat ska ändå undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 de 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, särskilt vid doser som är vanliga vid onkologiska indikationer.

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

När metotrexat används vid onkologiska indikationer får det inte administreras under graviditeten och särskilt inte under graviditetens första trimester. Nyttan med behandlingen måste i varje enskilt fall vägas mot den möjliga risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Fertila kvinnor/preventivmetoder för 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.

Amning

Eftersom metotrexat går över i bröstmjölken och kan leda till toxicitet hos barn som ammas är amning kontraindicerad under behandling (se avsnitt 4.3). Om behandling med metotrexat är nödvändig under amning ska amningen avbrytas innan behandlingen påbörjas.

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. Metotrexat kan vara genotoxiskt vid högre doser, och kvinnor som planerar att bli gravida bör vid onkologiska indikationer vända sig till ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt före behandlingen, medan män bör söka råd om möjligheten till spermakonsivering före behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom centralnervösa reaktioner kan förekomma under behandling med metotrexat, t.ex. trötthet och yrsel, kan förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner vara nedsatt i enstaka fall. Detta gäller i än högre grad i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas incidens och svårighetsgrad är i regel beroende av metotrexatdos och behandlingsduration. Eftersom allvarliga biverkningar kan förekomma även vid låga doser och när som helst under behandlingen är regelbundna läkarkontroller med täta intervall nödvändiga.

De flesta biverkningarna är reversibla om de diagnostiseras tidigt. I mycket sällsynta fall kan dock vissa av de allvarliga biverkningarna som redovisas nedan resultera i plötsliga dödsfall.

Om biverkningar uppkommer ska dosen reduceras eller behandlingen avbrytas, beroende på svårighetsgrad och intensitet, och lämpliga åtgärder ska vidtas (se avsnitt 4.9). Om behandlingen med metotrexat återupptas ska det göras med försiktighet och efter noggrann bedömning av behovet av behandling, och med ökad uppmärksamhet på eventuell återkommande toxicitet.

Myelosuppression och mukositis är de vanligaste dosbegränsande toxiciteterna. Svårighetsgraden beror på dosen, administreringssättet och behandlingens varaktighet. Mukositis visar sig cirka 3-7 dagar efter användning av metotrexat, medan leukopeni och trombocytopeni visar sig efter 5-13 dagar. Myelosuppression och mukositis går oftast tillbaka inom 14 dagar hos patienter med opåverkade elimineringsmekanismer.

De biverkningar som oftast rapporteras är trombocytopeni, leukopeni, huvudvärk, vertigo, hosta, aptitförlust, diarré, buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), förhöjda leverenzymmer och förhöjt bilirubin, alopeci, sänkt kreatininclearance, trötthet och sjukdomskänsla.

Ulcerös stomatit är oftast det första tecknet på toxicitet.

Frekvenserna i den här tabellen är definierade enligt följande konvention:

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).

Ytterligare information finns i tabellen.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Herpes zoster	Opportunistiska infektioner som kan vara dödliga	Sepsis (även dödlig)	Herpes simplex-hepatit, kryptokockos, histoplasmos, cytomegalovirusinfektion (inkl. pneumoni), disseminerad herpes simplex, nokardios, <i>pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni*	Pneumoni, reaktivering av hepatit B-infektion, förvärrad hepatit C-infektion

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)			Malignt lymfom*		Tumörlyssyndrom*	
Blodet och lymfsystemet*	Trombocytopeni, leukopeni	Anemi, pancytopeni, myelosuppression, agranulocytos		Megaloblastanemi	Aplastisk anemi, eosinofili, neutropeni, lymfadenopati (delvis reversibel), lymfoproliferativa sjukdomar (se ”beskrivning” nedan) (delvis reversibla)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion till anafylaktisk chock, immunsuppression		Hypogammaglobulinemi	
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Psykiska störningar			Depression	Humörsvängningar, övergående perceptionsstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, vertigo	Dåsighet, parestesi	Hemipares, förvirring, kramper (vid parenteral användning)	Pares, talrubbingar inkl. dysartri och afasi, myelopati (efter lumbal applicering)	Myasteni och smärtor i extremiteterna, dysgeusi (metallsmak), akut aseptisk meningit, meningism (paralys, kräkningar), kranialnervsyndrom	Neurotoxicitet, araknoidit, paraplegi, stupor, ataxi, demens, ökat CSV-tryck. Intravenös användning av metotrexat kan dessutom leda till akut encefalit och akut encefalopati med dödsfall.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon		Konjunktivit		Synnedställning (delvis svår), allvarlig retinalvenstrombos	Periorbitalt ödem, blefarit, epifora och fotofobi, övergående blindhet, synförlust	
Hjärtat					Perikardit, perikardiell tamponad, perikardiell utgjutning	
Blodkärl			Vaskulit, allergisk vaskulit	Hypotension, tromboemboliska händelser (inklusive arteriell trombos och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos)		
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum*	Hosta	Lungkomplikationer på grund av interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall (oavsett dos och metotrexatbehandlingens varaktighet)	Lungfibros, pleurautgjutning	Faryngit, andningsstillstånd, lungemboli	Kronisk interstitiell lungsjukdom, astmaliknande reaktioner med hosta, dyspné och patologiska lungfunktionstester	Bröstsmärta, hypoxi
Magtarmkanalen*	Nedsatt aptit, diarré (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat), buksmärta, illamående, kräkningar, ulcerös stomatit (särskilt under de första 24-48 timmarna efter		Gastrointestinalt ulcus och blödningar, pankreatit	Enterit, gingivit, melena	Hematemes	Icke-infektiös peritonit, tarmperforation, glossit

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	administrering av metotrexat)					
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalisk fosfatas och bilirubin)		Hepatotoxicitet, hepatisk steatos, kronisk leverfibros och cirros, minskat serumalbumin	Akut hepatit	Akut levernekros, akut levernedbrytning, leversvikt	
Hud och subkutan vävnad*	Alopeci	Exantem, erytem, klåda, sår i huden	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), liksom svårt toxiskt fenomen; herpetiforma hudutslag, urtikaria, ökad pigmentering av huden, knutor, försämrad sårhäkning, ljuskänslighetsreaktioner	Akne, petekier, blåmärken, erythema multiforme, erytematöst utslag, ökad pigmentering i naglarna, onykolys	Furunkulos, telangiektasier, akut paronyki	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), dermatit, hudexfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, myalgi, osteoporos	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar	Minskat kreatininclearance		Nefropati, njursvikt, cystit med ulceration (eventuellt med hematuri), miktionsstörningar, dysuri, oliguri, anuri	Hyperurikemi, förhöjt urea och kreatinin i serum, azotemi	Hematuri, proteinuri	
Graviditet, puerperium och			Fostermisbildningar	Missfall	Fosterdöd	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
perinatalperiod						
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginalsår och -inflammation	Tillfällig oligospermi, tillfälliga menstruationsrubbnings	Nedsatt oogenes/spermatogenes*, infertilitet*, störd menstruationscykel, nedsatt libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti	Urogenital dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssället	Trötthet, sjukdomskänsla		Pyrexia			Frossa

*Information om allvarliga biverkningar finns i avsnitt 4.4

Biverkningar vid intratekal användning av metotrexat

CNS-toxicitet kan uppträda efter intratekal användning av metotrexat och manifesteras på olika sätt:

- akut kemisk araknoidit (inflammation i araknoidhinnan) som visar sig som huvudvärk, ryggvärk, nackstelhet och feber
- subakut myelopati karakteriserad av t.ex. parapares/paraplegi (med engagemang av en eller flera ryggradsnerver)
- kronisk leukoencefalopati som visar sig som förvirring, irritabilitet, somnolens, ataxi, demens, krampanfall och koma. Denna CNS-påverkan kan förvärras och leda till dödsfall.

Det finns belägg för att strålning mot kraniet och samtidig behandling med intratekalt metotrexat ökar frekvensen av leukoencefalopati. Efter intratekal administrering av metotrexat ska möjliga tecken på neurotoxicitet (meningeal retning, tillfällig eller permanent paralys, encefalopati) kontrolleras noga.

Intratekal och intravenös administrering av metotrexat kan också leda till akut encefalit och akut encefalopati med dödsfall som följd.

Det finns rapporter om patienter med periventriculära CNS-lymfom som utvecklade cerebralt bråck efter intratekal behandling med metotrexat.

Biverkningar vid intramuskulär användning av metotrexat

Efter intramuskulär användning av metotrexat kan lokala biverkningar (brännande känsla) eller skador (steril abscess, nedbrytning av fettvävnad) förekomma på injektionsstället.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning har visat att överdosering av metotrexat oftast inträffar vid oral användning, men kan även inträffa efter intravenös, intramuskulär och intratekal användning. I rapporterna om peroral överdosering hade patienten av misstag tagit sin veckodos dagligen (som total dos eller uppdelat på flera doser).

Symtomen efter oral respektive intravenös överdosering påverkar i huvudsak de hematopoetiska och gastrointestinala systemen och är t.ex. leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mukositis, stomatit, sår i munhålan, illamående, kräkningar samt gastrointestinal ulceration och blödning. I vissa fall fanns det inga tecken på intoxikation.

Det finns även rapporter om dödsfall på grund av överdosering. I dessa fall rapporterades även sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Behandling vid överdosering

För prevention och behandling av biverkningar används kalciumfolinat som specifik antidot.

a) Prevention

Vid metotrexatdoser från 100 mg/m² kroppsyta måste kalciumfolinat administreras efter behandlingen. För dosering och duration av kalciumfolinat som antidot, se specifik expertlitteratur.

b) Behandling

Behandling av symptom på intoxikation vid behandling med lågdosmetotrexat (engångsdos på <100 mg/m² kroppsyta) som kan tillskrivas brist på tetrahydrofolsyra: 6–12 mg kalciumfolinat ges omedelbart i.v. eller i.m., följt av samma dos flera gånger (minst 4 gånger) med 3–6 timmars intervall.

För intensifierad skyddande behandling med kalciumfolinat vid fördröjd utsöndring av metotrexat under behandling med metotrexat i medelhöga och höga doser, se specifik expertlitteratur.

Effekten av kalciumfolinat avtar ju längre tid som går mellan administrering av metotrexat och kalciumfolinat. För att bestämma optimal dos och duration för kalciumfolinat måste metotrexatnivåerna i serum följas noga.

Vid kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen vara nödvändig för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli.

Om intoxikation orsakas av en betydligt fördröjd eliminering (metotrexatnivåer i serum) t.ex. till följd av akut njursvikt, kan hemodialys och/eller hemoperfusion övervägas. Effektiv clearance av metotrexat har uppnåtts genom akut insatt hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet. Varken vanlig hemodialys eller peritonealdialys har lett till förbättrad eliminering av metotrexat.

Oavsiktlig intratekal överdosering kan kräva intensiva systemiska motåtgärder:

Hög **systemisk**– **inte intratekal!** – administrering av kalciumfolinat, alkalisk diures, snabb dränering av cerebrospinalvätska och ventrikulolömbal perfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Cytostatiska/cytotoxiska medel, folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA01

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den grupp cytotoxiska läkemedel som kallas antimetaboliter. Den verkar genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar således DNA-syntesen. Läkemedlet har även immunsuppressiva och antiinflammatoriska effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metotrexat från mag-tarmkanalen. Vid administrering av lägre doser (7,5 mg/m² till 80 mg/m² kroppsyta) har metotrexat en genomsnittlig biotillgänglighet på cirka 70 %, men

avsevärda avvikelser hos samma patient och mellan patienter är möjliga (25–100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1–2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering visade liknade biotillgänglighet. Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. Vid distribution till kroppens vävnader kan höga koncentrationer i form av polyglutamat ses i framför allt lever, njurar och mjälte och dessa kan dröja kvar i veckor eller månader. Vid administrering i små doser passerar metotrexat till likvor i minimala mängder, vid höga doser (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i likvor. Den genomsnittliga halveringstiden är 6–7 timmar med avsevärd variation (3–17 timmar). Halveringstiden kan vara förlängd till 4 gånger den normala längden hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleuraeffusion, ascites). Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras intrahepatiskt. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Utsöndring sker, i huvudsak i oförändrad form, primärt renalt via glomerulär filtrering och aktiv utsöndring i proximala tubuli. Cirka 5–20 % av metotrexat och 1–5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalat enterohepatiskt blodflöde äger rum.

Vid njursvikt är elimineringen signifikant fördröjd. Det är inte känt om nedsatt eliminering förekommer vid leverinsufficiens.

Metotrexat passerar placentarriären hos råttor och apor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hundar visade toxiska effekter i form av gastrointestinala lesioner, myelosuppression och hepatotoxicitet.

Mutagen och karcinogen potential

Långvariga studier på råttor, möss och hamstrar visar inga tecken på tumorigen potential för metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt misstänks hos människor.

Reproduktionstoxikologi

Teratogena effekter har identifierats hos fyra arter (råttor, möss, kaniner, katter). Hos rhesusapor inträffade inga missbildningar jämförbara med människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Starkt oxiderande medel och syror. Utfällning eller bildande av en grumlig lösning har setts i kombination med klorpromazinhydroklorid, droperidol, idarubicin, metoklopramidhydroklorid, heparinlösning, prednisolonnatriumfosfat och prometazinhydroklorid.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande: 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 24 timmar. Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är andra förvaringsförhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa formgjutna injektionsflaskor i glas av typ 1 enligt Ph.Eur.

Methotrexate Ebewe finns i enskild förpackning med 1 injektionsflaska (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Methotrexate Ebewe finns i flerförpackningar med 5 injektionsflaskor (500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml, 5 000 mg/50 ml).

Injektionsflaskorna är förslutna med en fluoropolymerbelagd klorbutylpropp.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel med metotrexat innehåller inte antimikrobiella konserveringsmedel. Oanvända lösningar måste således kasseras.

Parenterala läkemedel med metotrexat kan beredas med följande infusionslösningar: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukos, 10 % glukos och Ringer-laktat.

Andra läkemedel ska inte blandas i samma infusionsbehållare som Metotrexat Ebewe.

Hantering av cytostatika:

Cytostatika ska bara hanteras av speciellt utbildad personal och bara i lokaler anpassade för detta. Arbetsytor ska täckas med plastklätt absorberande papper som kan kasseras efter användning.

Skyddshandskar och skyddsglasögon ska användas för att undvika eventuell kontakt med hud eller ögon.

Metotrexat leder inte till blåsbildning och bör således inte skada huden. Om preparatet kommer i kontakt med huden, ska dock huden omedelbart sköljas med vatten. Övergående sveda kan behandlas med en mild kräm. Om det finns risk för att större mängder metotrexat har absorberats (oavsett absorptionsmetod), ska behandling med leukovorin sättas in.

Gravida anställda ska inte hantera cytostatika.

Avfallsmaterial ska kasseras i enlighet med sjukhusets standardregler för cytotoxiska preparat och med beaktande av aktuella lagar om kassering av riskavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27756

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.08.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 06.04.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.09.2024