

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexat Accord 25 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 ml liuosta sisältää 50 mg metotreksaattia.
20 ml liuosta sisältää 500 mg metotreksaattia.
40 ml liuosta sisältää 1000 mg metotreksaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti lymfosyyttinen leukemia, meningeaalisen leukemian ehkäisyhoito, Non-Hodgkinin lymfoomat, osteogeeninen sarkooma, rintasyövän liitännäishoito ja pitkälle edenneen rintasyövän hoito, metastaattinen tai uusiutuva pään ja kaulan syöpä, koriokarsinooma ja samankaltaiset trofoblastiset sairaudet, pitkälle edennyt virtsarakkosyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

VAROITUKSET

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

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

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

Metotreksaatti voidaan antaa intramuskulaarisesti, intravenoosisti, intra-arteriaalisesti tai intratekaalisti. Annostus lasketaan yleensä kehon pinta-alan (m²) tai kehon painon mukaan. Yli 100 mg:n metotreksaattiannokset edellyttävät aina sitä seuraavaa foliinihapon antamista (ks. kalsiumfolinaattisuoja).

Metotreksaatin annostelusuositukset ja -käytäntö eri käyttöaiheissa vaihtelevat huomattavasti. Joitakin yleisiä eri käyttöaiheissa käytettyjä annostuksia on lueteltu alla. Minkään näistä annostuksista ei voida nykyisin sanoa olevan standardihoito. Koska metotreksaatin käyttö ja suurten ja pienten annosten suositukset vaihtelevat, annetaan tässä vain yleisimmän noudatettavat ohjeet. Ajanmukaisia julkaistuja

ohjeita on noudatettava annostusten sekä antotavan ja annostelusekvenssin suhteen.

Metotreksaattihoito voidaan antaa tavanomaisena pienenä, keskisuurena tai suurena annoksena ja intratekaalisesti.

Tavanomainen hoito pienellä annoksella: 15-50 mg/m² kehon pinta-alan mukaan viikossa, laskimoon tai lihakseen yhtenä tai useampana annoksena. 40-60 mg/m² kehon pinta-alan mukaan (pään ja kaulan syövän hoidossa) kerran viikossa laskimoon annettavana bolusinjektiona.

Hoito keskisuurella annoksella: 100 mg/m² - 1000 mg/m² kehon pinta-alan mukaan kerta-annoksena. Pitkälle edenneessä levyepiteeli- ja virtsarakon syövässä voidaan käyttää keskisuuruisia korkeintaan 100- 200 mg/m² :n metotreksaattiannoksia. (Ks. kalsium-folinaattisuoja.)

Hoito suurella annoksella: Useissa pahanlaatuisissa sairauksissa, ml. pahanlaatuinen lymfooma, akuutti lymfaattinen leukemia, osteogeeninen sarkooma ja metastaatinen koriokarsinooma, voidaan käyttää 1000 mg:n tai sitä suurempia metotreksaattiannoksia kehon pinta-alan m² kohden, annosteltuna 24 tunnin pituisena infuusiona. Foliinihapon annostelun tulee alkaa annoksella 10-15 mg (6-12 mg/m²), joka annetaan 12 – 24 tuntia metotreksaattihoitoa aloittamisesta (ks. lisätietoja hoito-ohjeista, ks. kalsium-folinaattisuoja).

Kalsium-folinaattisuoja

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

Kalsium-folinaatin annon lisäksi menetelmät metotreksaatin nopean erittymisen varmistamiseksi (suuren virtsantuotantomäärän ylläpito ja virtsan alkalointi) ovat integraalinen osa kalsium-folinaattisuoja-hoitoa. Munuaisten toimintaa tulee monitoroida päivittäisillä seerumin kreatiniinin mittauksilla.

Aikuiset

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)

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

Muita esimerkkejä:

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

Rintasyöpä

Siklofosamidin, metotreksaatin ja fluorourasiilin syklistä yhdistelmää on käytetty liitännäishoitona primaarisen rintasyövän radikaalisessa mastektomiassa, johon on liittynyt kainaloiden positiivisia imusolmukkeita. Metotreksaatin annos on 40 mg/m² laskimoon syklin ensimmäisenä ja kahdeksantena päivänä. Hoito toistetaan 3 viikon välein. Laskimoon annettuna metotreksaatin 10-60 mg/m²:n annoksia voitaisiin lisätä sykliin yhdistelmähoito-ohjelmiin muiden solunsalpaajien kanssa pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa.

Osteosarkooma

Tehokas liitännäiskemoterapia edellyttää useiden solunsalpaajien, kemoterapeuttisten lääkkeiden

annostelua. Metotreksaatin suurten annosten ja kalsium-folinaattisuojan lisäksi voidaan antaa doksorubisiinia, sisplatiinia, ja bleomysiiniin, siklofosfamidin ja daktinomysiiniin (BCD) yhdistelmää. Metotreksaattia käytetään suurina annoksina (8,000-12,000 mg/m²) kerran viikossa. Jos annos on riittämätön aikaansaamaan todellisen 10⁻³ mol/l:n seerumipitoisuuden infuusion lopussa, annosta voidaan nostaa 15 g/m² :aan sitä seuraavilla hoitokerroilla. Kalsium-folinaattisuoja on välttämätöntä. Metotreksaattia on myös käytetty osteosarkooman metastaattisten tapausten ainoana hoitona.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Metotreksaattia tulee antaa suurella varovaisuudella, josko lainkaan, potilaille, joilla on huomattavia nykyisiä tai aikaisempia maksasairauksia, erityisesti silloin kun ne ovat alkoholin aiheuttamia. Metotreksaatti on vasta-aiheista jos bilirubiinin arvot ovat >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Alkoholin väärinkäyttö.

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

Taustalla olevat verisoluihin liittyvät muutokset, esim. luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkitsevä anemia.

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

Suuontelon haavaumat ja tiedossa oleva aktiivinen ruoansulatuskanavan haavauma.

Imetyks (ks. kohta 4.6).

Samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Hedelmällisyys

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

palautuvilta, kun hoito lopetetaan.

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Metotreksaatti ja steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Odottamattoman vaikeaa (joskus fataalia) luuydinsuppressiota, aplastista anemiaa ja mahasuolikanavan toksisuutta on ilmoitettu esiintyneen metotreksaatin (yleensä suurina annoksina) ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

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

Metotreksaatin antaminen intratekaalisesti ja laskimoon voi aiheuttaa akuuttia enkefaliittia ja enkefalopatiaa, jotka voivat johtaa kuolemaan. Periventrikulaarista CNS lymfoomaa sairastavilla potilailla on raportoitu intratekaalisesti annetun metotreksaatin yhteydessä aivotyrän kehittymistä.

Metotreksaatti ja pleuraeffuusio, askites

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

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

Foolihapon puutostilat voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Intratekaalisen annostelun yhteydessä tai suuria annoksia käytettäessä metotreksaattia ei saa sekoittaa säilöntäaineita sisältävien liuosten kanssa (ks. myös kohta 6.6).

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

nopea ilmaantuminen, hypotensio, bradykardia ja kardiovaskulaarinen kollapsi.

Infektio tai immunologiset sairaudet

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

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

Immunisaatio

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

Itotoksisuus: Valotoksisuusrisikin vuoksi potilaan on vältettävä auringonvaloa ja solariumia.

Hoidon monitorointi

Metotreksaattihoidon saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta toksiset vaikutukset voidaan todeta välittömästi. Hoitoa edeltäviin analyyseihin tulee kuulua täydellinen verenkuvaukset, ml. erittely- ja verihiutalelaskenta, maksan entsyymit, hepatiitti B- ja C-infektiot, munuaisten toimintakoe ja keuhkojen röntgenkuvaus (thoraxkuvaus). Metotreksaatin toksisia vaikutuksia voi esiintyä myös pienillä annoksilla ja siksi potilaiden huolellinen monitorointi on tärkeää. Useimmat haittavaikutukset ovat palautuvia jos ne havaitaan varhain.

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

Luuydinbiopsia on tehtävä tarpeen mukaan.

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

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

Hematopoeettinen suppressio: Metotreksaatin aiheuttama hematopoeettinen suppressio voi ilmaantua äkillisesti, myös näennäisesti turvallisilla annoksilla. Jos valkosolu- tai verihiutalemäärä laskee voimakkaasti, tulee hoito lopettaa ja antaa sopivaa tukihoidon. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan kaikista infektiota viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) saavien potilaiden verenkuvaa ja verihiutaleita tulee tarkkailla huolellisesti.

Maksantoimintakokeet: Erityistä huomiota tulee kiinnittää maksatoksisuuden ilmenemiseen. Hoitoa ei tule aloittaa tai se tulee lopettaa, jos maksantoimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee mitään tahansa poikkeavuuksia. Poikkeavien arvojen tulisi palautua normaaliksi kahden viikon sisällä, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Lisätutkimuksia tarvitaan osoittamaan, voidaanko maksakokeilla tai tyypin III kollageenin propeptidillä havaita maksatoksisuus riittävän hyvin. Arviointi tulee suorittaa tapauskohtaisesti ja potilaat tulee eritellä

niihin, joilla ei ole riskitekijöitä, ja niihin, joilla on riskitekijöitä, kuten aiempi liiallinen alkoholinkäyttö, jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymiarvot, anamneesissa maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus perheessä, diabetes, lihavuus, anamneesissa merkittävä altistuminen maksatoksiksille lääkille tai aineille ja pitkäkestoinen metotreksaattihoito tai 1,5 mg:n tai sitä suuremmat kumulatiiviset annokset.

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

Insuliiniriippuvainen diabetes

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

Mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi muita maksatoksisia lääkevalmisteita ei tule ottaa metotreksaattihoiton aikana, *ellei se ole selkeästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulee välttää tai se tulee minimoida (ks. kohta 4.5). Maksaentsyymi-arvoja tulee seurata tarkemmin potilailla, jotka saavat metotreksaatin kanssa samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia). Samaa tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia).

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

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

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

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

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

Metotreksaatin anto tulee lopettaa potilaille, joilla on keuhko-oireita ja heille tulee tehdä perusteellinen tutkimus (thoraxkuva mukaan lukien) infektion poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, tulee aloittaa kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa enää jatkaa. Keuhko-oireiden ilmaantuessa nopea diagnoosi ja metotreksaattihoiton lopettaminen on välttämätöntä. Keuhkotulehduksista voi esiintyä kaikilla annoksilla.

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 345,59 mg natriumia per suositeltu maksimivuorokausiannos, joka vastaa 17,27 % WHO:n suosittelmasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siprofloksasiini

Metotreksaatin erittyminen vähenee mahdollisesti (toksisuuden lisääntynyt riski).

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit).

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

Dityppioksidi

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

Leflunomidi

Metotreksaatin ja leflunomidin yhdistelmä voi lisätä pansytopenian riskiä.

Probenesidi

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

Penisilliinit

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

Suun kautta otettavat antibiootit

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

Solunsalpaajavalmisteet

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

Sädehoito

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

Sytarabiini

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

Hepatotoksiset valmisteet

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

Teofylliini

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

Merkaaptopuriini

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

Lääkkeet, joiden plasma-proteiinisitoutuminen on suuri

Metotreksaatti sitoutuu osaksi seerumin albumiiniin. Muut laajasti sitoutuvat lääkkeet kuten salisylaatit, fenylibutatsoni, fentyoiini ja sulfonamidit voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta syrjäyttämällä sitoutuneen metotreksaatin.

Furosemiidi

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

Vitamiinit

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

Protonipumpun estäjät

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla. Hoidon aikana raskaustestejä on toistettava kliinisen tarpeen mukaan (esim. ehkäisytaun jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Ehkäisy miehillä

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Eläintutkimuksissa metotreksaatin on osoitettu olevan genotoksinen, näin ollen genotoksisten vaikutusten riskiä siittiösoluihin ei voida täysin poissulkea. Vähäinen kliininen näyttö ei viittaa suurentuneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin isän saatua pieniannoksista metotreksaattia (alle 30 mg/viikko). Suuremmista annoksista ei ole riittävästi tietoa epämuodostumien tai keskenmenon riskin arvioimiseen isän altistuttua.

Seksuaalisesti aktiivisten miesten tai heidän kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää varotoimena luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä metotreksaattihoidon aikana eivätkä kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

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

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

- Spontaaneja keskenmenoja on ilmoitettu esiintyneen 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet pieniannoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko), kun taas vastaava osuus oli 22,5 % potilaista, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet pieniannoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko) raskauden aikana, kun taas vastaava osuus oli noin 4 % elävänä syntyneistä potilailla, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Raskaudenaikaisista metotreksaattialtistuksista annoksilla, jotka ovat yli 30 mg/viikko, ei ole riittävästi tietoa, mutta spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla. Kun metotreksaattihoido lopetettiin ennen hedelmöitymistä, on ilmoitettu, että raskaudet ovat olleet normaaleja.

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

Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että lapselle koitua riski on olemassa jopa terapeuttisin annoksilla. Rintaruokinta täytyy sen vuoksi lopettaa ennen metotreksaattihoitoa.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tavanomainen ja suuriannoksinen hoito

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

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat haavainen suutulehdus, leukopenia, pahoinvointi ja pöhtömyinen. Muita usein raportoituja haittavaikutuksia ovat huonovointisuus, epätavallinen väsymys, vilunväristykset ja kuume, huimaus, infektioiden vastustuskyvyn aleneminen. Foliinihappohoito suuriannoksinen metotreksaattihoito aikana voi aiheuttaa vastavaikutuksen tai lieventää lukuisia haittavaikutuksia. Hoidon tilapäistä keskeytystä suositellaan leukopenian merkkien ilmaantuessa.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100 - <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1,000 - <1/100)	Harvinainen (≥1/10,000 - <1/1,000)	Hyvin harvinainen (<1/10,000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Herpes zoster			Sepsis, opportunistiset infektiot (voivat johtaa	

					kuolemaan joissakin tapauksissa), sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot	
Sydän				Perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, perikardiaalinen tamponaatio		
Veri ja imukudos		leukosytopenia, trombosytopenia ja anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoiettiset häiriöt	Megaloblastinen anemia	Luuydinlaman vaikeita jaksoja, aplastinen anemia. Lymfadenopatia, eosinofilia ja neutropenia, Lymfoproliferatiiviset sairaudet	Verenvuodot, hematooma
Immuunijärjestelmä			Anafylaktoidiset reaktiot, allerginen vaskuliitti		Immunikato, hypogammaglobulinemia	
Psyykkiset häiriöt					Unettomuus, kognitiivisten taitojen heikkeneminen	psykoosi
Hermosto		Päänsärky, uupumus, tokkuraisuus	Vertigo, sekavuus, masennus, kohtaukset, konvulsiot, enkefalopatia	Voimakkaasti heikentynyt näkö, mielialan vaihtelut, pareesi, vaikutus puheeseen ml. dysartria ja afasia, myelopatia	Kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, myastenia, makuaistin muutokset (metallinen maku), meningismi (halvaantuminen, oksentelu), akuutti aseptinen meningiitti	
Silmät				näköhäiriöt,	sidekalvon tulehdus, retinopatia,	

				hämärtynyt näkö	ohimenevä sokeus /näön menetys, periorbitaalinen edeema, luomitulehdus, kyynelvuoto, valonarkuus	
Hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja spesifioimattomat kasvaimet (ml. kystat ja polyypit)			lymfooman yksittäisiä pauksia, jotka vähenivät lukumäärältään kun metotreksaattihoito lopetettiin.		Tuumorilyysioireyhtymä	
Verisuonisto			Vaskuliitti	Hypotensio, tromboemboliset tapahtumat ja reaktiot (ml. valtimotromboosi, aivotromboosi, laskimontukkotulehdus, syvä laskimotrombi, verkkokalvon verisuonitrombi, keuhkoembolia)		Aivoedema, petekia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkokomplikaatiot johtuen interstitiaalisesta alveoliitista/pneumoniitista ja siihen liittyvistä	Keuhkofibroosi	Nielutulehdus, apnea, bronkiittiaстма	<i>Pneumocystis jirovecii</i> – keuhkokuume, hengästyneisyys, krooninen obstruktiivinen keuhkotauti. Infektioita, ml. keuhkokuume,	Akuutti keuhkoedeema

		<p>kuolemantapauksista (annoksesta ja metotreksaattihoidosta riippumattomat). Tyypillisiä oireita voivat olla: yleisraus, kuiva ja ärsyttävä yskä, hengästyneisyys, joka etenee levossa dyspneaan, rintakipu, kuume. Jos tällaiset komplikaatiot ovat odotettavissa, metotreksaattihoido tulee lopettaa heti ja infektiot (ml. keuhkokuume) tulee sulkea pois.</p>			<p>on havaittu. Pleuraeffuusio.</p>	
Ruoansulatuselimestö	<p>Ruokahalun puute, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen tulehdus ja haavaumat (erityisesti ensimmäisten 24-48 tunnin aikana</p>	<p>Ripuli (erityisesti ensimmäisten 24-48 tunnin aikana metotreksaatin ensimmäisestä annostelusta).</p>	<p>ruoansulatuskanavan verenvuoto ja haavaumat, haimatulehdus</p>	<p>lentulehdus, enteriitti, meleena (veriripuli), imeytymishäiriö</p>	<p>Hematemeesi (verioksennus), toksinen megakoolon</p>	<p>Toksinen megakoolon</p>

	metotreksaatin annostelusta). Suutulehdus, dyspepsia					
Maksa ja sappi	Maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT, alkaliinifosfataasi ja bilirubiini)		Maksarasvaisuuden, fibroosin ja kirroosin kehittymisen (esiintyy usein huolimatta maksaentsyymien normaaliin arvojen säännöllisestä tarkkailusta), diabeettiset komplikaatiot, seerumin albumiinin lasku.	Akuutti hepatiitti ja hepatotoksisuus	Kroonisen hepatiitin uudelleen aktivointi, akuutti maksan degeneraatio. Lisäksi on havaittu herpes simplex, hepatiitti ja maksan vajaatoiminta (ks. myös huomiot maksabiopsiasta kohdassa 4.4)	Metabolinen sairaus
Iho ja ihonalainen kudος		Eksanteema, eryteema, kutina	Nokkosihottuma, valoherkkyys, ihon lisääntynyt pigmentaatio, kaljuuntuminen, reumaattisten kyhmyjen lisääntyminen, herpes zoster, psoriaasiplakin kivuliaat	Kynsien lisääntyneet pigmentti muutokset, akne, petekia, ekkymoosi, erythema multiforme, ihon erytematoottiset haavat.	Furunkuloosi, teleangiiektaasi, akuutti paronykia. Lisäksi nokardioosia, histoplasmaa ja kryptokokkimykosia sekä herpes simplexin leviämistä on raportoitu. Allerginen vaskuliitti, hidradeniitti.	Ihon hilseily / eksfoliativinen dermatiitti, ihon nekroosi

			leesiot, vaikeat toksiset reaktiot, vaskuliitti, ihon herpestyypiset affat, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä).			
Luusto, lihakset ja sidekudos			Osteoporoosi, artralgia, myalgia	Rasitusmurtuma		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva)
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakon tulehdus ja haavauma (mahdollisesti siihen liittyvä hematuria), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, atsoteemia, hyperurikemia, kohonneet seerumin kreatiniini- ja ureatasot	Proteinuria	
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen tulehdus ja haavaumat		Libidon menetys, impotenssi, oligospermia, heikentyneet kuukautiset, emätinvuoto, hedelmättömyys, gynekomastia	
Yleisoireet ja			Vaikeat		Kuume,	

antopaikassa todettavat haitat			allergiset reaktiot, jotka etenevät anafylaktiseen sokkiin.		heikentynyt haavojen paraneminen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Diabetes mellitus		

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

Systeminen elintoksisuus

Lymfooma

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

Hematologinen

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

Keuhkot

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

Gastrointestinaaliset vaikutukset

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

Maksa

Metotreksaatin käyttöön liittyy mahdollinen akuutin maksatulehduksen ja kroonisen (fibroosisen ja kirroosisen) hepatotoksisuuden riski. Krooninen toksisuus on mahdollisesti kuolemaan johtava ja sitä esiintyy yleisesti pitkäaikaisen käytön jälkeen (yleensä vähintään 2 vuoden käytön jälkeen) ja kumulatiivisen yli 1,5 g:n kokonaisannoksen jälkeen.

Psoriaasipotilailla tehdyissä tutkimuksissa hepatotoksisuuden todettiin olevan suhteessa kumulatiiviseen annokseen ja sitä pahensivat alkoholismi, ylipaino, diabetes ja ikä. Maksaentsyymien ohimenevää huononemista tavataan usein metotreksaattihoidon jälkeen eikä se yleensä edellytä hoidon muuttamista. Taustalla olevat poikkeavat maksa-arvot ja/tai seerumin albumiinin lasku voivat olla osoituksena vaikeasta hepatotoksisuudesta.

Metotreksaatti on aiheuttanut hepatiitti B infektioiden uudelleenaktivoitumista ja hepatiitti C infektioiden pahenemista, jotka joissakin tapauksissa ovat olleet kuolemaan johtavia. Jotkin hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumistapauksista ovat esiintyneet metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. On tehtävä kliinisiä ja laboratoriotutkimuksia maksasairauden toteamiseksi potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hepatiitti B tai C infektiota. Näihin tutkimuksiin nojautuen metotreksaattihoito saattaa olla sopimaton joillekin potilaille. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, metotreksaatin haittavaikutukset (erityisesti suutulehdus) saattavat pahentua.

Munuaiset

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

Iho

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

Keskushermostovaikutukset

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

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

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

Tapauksia neurologisista haittavaikutuksista vaihdellen päänsärystä halvaantumiseen, koomaan ja aivoverenkiertotyyppisiin tapahtumiin on raportoitu, joista suurin osa

samanaikaista sytarabiinilääkitystä saavilla lapsilla ja nuorilla.

Intratekaalinen hoito

Subakuutti neurotoksisuus on tavallisesti palautuva metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

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

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

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

Nekrotisoiva demyelinoiva leukoencefalopatia voi ilmaantua useita kuukausia tai vuosia intratekaalisen hoidon aloittamisesta. Sairauden luonteenomaisia piirteitä ovat etenevä neurologinen pahentuminen, joka voi alkaa huomaamatta, sekavuus, ärtyneisyys ja uneliaisuus. Saattaa myös lopulta ilmaantua vaikeaa dementiaa, dysartriaa, ataksiaa, spastisuutta, kohtauksia ja kooma. Tila voi olla fataali. Leukoencefalopatiaa esiintyy pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet suuria määriä metotreksaattia intratekaalisesti yhdessä kallon sädehoidon ja/tai systeemisesti annostellun metotreksaatin kanssa. Neurotoksisuuden merkkejä (aivokalvotulehdus, ohimenevä tai pysyvä paresi, enkefalopatia) on seurattava metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista alla osoite

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

myös raportoitu.

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

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

Suosittettu hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Foliinihappoanalogit
ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti on foolihappoantagonisti, jolla on sytostaattinen vaikutus. Metotreksaatti estää foolihapon konversiota tetrahydrofoolihapoksi, sillä yhdistelmällä on suurempi affiniteetti entsyymiin dihydrofolaatireduktaasille kuin luonnollisella aineella, foolihapolla. Tämän seurauksena DNA-synteesi ja uusien solujen muodostuminen estyvät. Metotreksaatti on S-vaihespesifinen. Aktiivisesti lisääntyvät kudokset kuten pahanlaatuiset solut, luuydin, sikiösolut, ihon, posken ja suolen limakalvot ovat yleensä kaikkein alttiimpia metotreksaatin vaikutukselle.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen metotreksaatin huippupitoisuudet seerumissa tavoitetaan noin 0,5 – 1 tunnin

kuluttua. Yksilöiden välinen ja yksilöllinen vaihtelevuus on laaja, erityisesti toistuvien annosten yhteydessä. Oraalinen imeytyminen on täydellistä yli 30 mg/m²:n annoksilla. Noin puolet imeytyneestä metotreksaatista on sitoutunut plasman proteiineihin, mutta sitoutuminen on palautuvaa. Metotreksaatti jakautuu helposti soluihin ja suurimmat pitoisuudet löytyvät maksasta, pernasta ja munuaisista polyglutamaatin muodossa ja pitoisuudet voivat säilyä muutamien viikkojen tai kuukausien ajan. Metotreksaatti kulkeutuu myös pienemmässä määrin aivoselkäydinnesteeseen. Puoliintumisaika on noin 3 – 10 tuntia pieniä annoksia käytettäessä ja noin 8 – 15 tuntia suuria hoitoannoksia käytettäessä. Eliminaatio plasmasta on kolmivaiheista ja suurin osa metotreksaatista erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet osoittavat, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja se on alkio toksinen, sikiö toksinen sekä teratogeeninen. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, sillä jyrsijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset ovat tuottaneet eriäviä tuloksia. Krooniset toksisuustutkimukset hiirellä, rotalla ja koiralla osoittivat toksisia vaikutuksia mahasuolihaavaumien, luuydinlaman ja maksatoksisuuden muodossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Injektioita varten käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektio pullot: 18 kuukautta
Injektio pullo avaamisen jälkeen: Käyttä välittömästi avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen: 24 tuntia
Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 24 tuntia.
Laimennettu liuos tulee mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön ajan säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja saavat normaalisti olla korkeintaan 24 tuntia 2 - 8 °C:n asteessa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

2 ml: kirkas lasinen injektio pullo (USP tyyppi 1), joka on suljettu harmaalla butyylikumise lla tulpalla

ja oranssilla repäisykorkilla.

20 ml ja 40 ml: kirkas lasinen injektiopullo (USP tyyppi 1), joka on suljettu harmaalla butyylikumisella tulpalla ja laventelin värisellä repäisykorkilla.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo 2 ml:n, 20 ml:n ja 40 ml:n suuruisissa pakkauksissa
10 injektiopulloa 20 ml:n ja 40 ml:n suuruisissa pakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

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

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

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

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

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr: 30484

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/10/2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.07.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methotrexat Accord 25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 ml l lösning innehåller 50 mg metotrexat.
20 ml l lösning innehåller 500 mg metotrexat.
40 ml l lösning innehåller 1 000 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:
4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, gulfärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut lymfocytisk leukemi, profylaktiskt mot meningeal leukemi, Non-Hodgkin-lymfom, osteogent sarkom, adjuvant och avancerad bröstcancer, metastaserande eller återkommande huvud- och halscancer, koriokarcinom och liknande trofoblastiska sjukdomar, avancerad urinblåscancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

VARNINGAR

Dosen måste noga anpassas efter patientens kroppsytta om metotrexat används för behandling av **tumörsjukdom**.

Överdoser med dödlig utgång har rapporterats efter administrering av **felaktigt beräknade** doser. Vårdpersonal och patienter ska ha ingående kunskaper om läkemedlets toxiska effekter

Behandling bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Metotrexat kan administreras intramuskulärt, intravenöst, intraarteriellt eller intratekalt. Dosen beräknas i allmänhet per m² kroppsytta eller kroppsvikt. Doser över 100 mg metotrexat kräver alltid efterföljande tillförsel av folinsyra (se "Administrering av kalciumfolinat").

Rekommendationer för tillämpning och dos för administrering av metotrexat för olika indikationer varierar kraftigt. Några vanliga doser, som har använts för olika indikationer, anges nedan. Inga av dessa doser kan dock anses utgöra standardbehandling. Eftersom rekommendationer för tillämpning och

dos av behandling med metotrexat vid höga och låga doser varierar, är det bara de vanligaste riktlinjerna som ges. Aktuella publicerade protokoll bör konsulteras för dosering samt administrationssätt och administreringssekvens.

Metotrexat kan ges som konventionell lågdosbehandling, intermediär dosering, högdosbehandling och intratekal administrering.

Konventionell lågdosbehandling: 15–50 mg/m² kroppsytta intravenöst eller intramuskulärt per vecka, fördelat på en eller flera doser. 40–60 mg/m² kroppsytta (för huvud- och halscancer) en gång per vecka som intravenös bolusinjektion.

Intermediär dosering: Mellan 100 mg/m² och 1 000 mg/m² kroppsytta i en singeldos. Vid avancerad skivepitel- och blåscancer kan mellandoser av metotrexat upp till 100–200 mg/m² användas. (Se Tilläggsbehandling med kalciumfolinat.)

Högdosbehandling: Vid flera maligna sjukdomstillstånd, bl.a. malignt lymfom, akut lymfatisk leukemi, osteogent sarkom och metastaserande koriokarcinom kan doser på 1 000 mg metotrexat eller mer per m² kroppsytta administreras under 24 timmar. Folinsyratillförsel med 10–15 mg (6–12 mg/m²) ska starta 12–24 timmar efter påbörjad metotrexatbehandling. (Mer information finns i publicerade behandlingsprotokoll. Se administrering av kalciumfolinat).

Tilläggsbehandling med kalciumfolinat

Eftersom dosschemat för kalciumfolinatillförsel i stor utsträckning beror på doseringen och administreringssättet för intermediär dosering eller högdosbehandlingen med metotrexat, kommer metotrexatprotokollet att avgöra dosprotokollet för kalciumfolinatet. Därför ska det gällande dosprotokollet för intermediär dosering eller högdosmetotrexatprotokollet kontrolleras för information om dosering och administreringssätt för kalciumfolinat.

Förutom administrering av kalciumfolinat, är åtgärder som vidtas för att säkerställa en snabb utsöndring av metotrexat (upprätthållning av hög urinproduktion och alkalisering av urin) viktiga delar av behandlingen med kalciumfolinat. Njurfunktionen ska övervakas genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Vuxna

Akut lymfocytisk leukemi (ALL)

I låga doser används metotrexat vid sammansatta behandlingsprotokoll för underhållsbehandling hos vuxna med akut lymfocytisk leukemi. Normal engångsdos är mellan 20–40 mg/m² metotrexat. Underhållsdosen för ALL är mellan 15–30 mg/m² en eller två gånger per vecka.

Andra exempel:

- 3,3 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång per dag under 4–6 veckor.
- 2,5 mg/kg per vecka.
- Högdosbehandling med mellan 1–12 g/m² (i.v. 1–6 timmar) som upprepas var 1–3 veckor.
- 20 mg/m² i kombination med andra cytostatika en gång per vecka.

Bröstcancer

Cyklisk kombination av cyklofosfamid, metotrexat och fluorouracil har gett goda resultat då den har använts som adjuvant behandling till radikal mastektomi vid primär bröstcancer med positiva axillkörtlar. Metotrexatdosen är 40 mg/m² intravenöst under den första och åttonde dagen av cykeln. Behandlingen upprepas med tre veckors intervaller. Metotrexat i intravenösa doser om 10–60 mg/m² kan ingå i cyklisk kombinationsbehandling med andra cytotoxiska läkemedel vid behandling av avancerad bröstcancer.

Osteosarkom

Effektiv kombinerad kemoterapi kräver administration av flera cytotoxiska cytostatika. Förutom hög dosmetotrexat tillsammans med kalciumfolinatbehandling, kan doxorubicin, cisplatin och enkombination av bleomycin, cyklofosamid och daktinomycin (BCD) ges. Metotrexat används i höga doser (8 000–12 000 mg/m²) en gång per vecka. Om denna dos inte är tillräcklig för att nå maximal serumkoncentration på 10⁻³ mol/l vid slutet av infusionen, kan dosen ökas till 15 g/m² för de efterföljande behandlingarna. Kalciumfolinat ska administreras som antidot. Metotrexat har också använts som ensam behandling vid metastaserande osteosarkom.

Äldre

På grund av försämrad lever- och njurfunktion såväl som låga folsyrareserver som inträffar med ökande ålder ska dosreduktion övervägas hos äldre patienter.

Patienter med njurfunktionsnedsättning:

Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen anpassas efter kreatininclearance och metotrexatkoncentrationer i serum enligt följande:

- 100 % av dosen kan ges om kreatininclearande (ml/min) uppgår till >50.
- 50 % av dosen kan ges om kreatininclearande (ml/min) uppgår till 20–50.
- Metotrexat ska inte ges om kreatininclearande (ml/min) uppgår till <20.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvud taget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Metotrexat är kontraindicerat vid bilirubin >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Pediatrik population

Metotrexat ska användas med försiktighet till pediatrika patienter. Behandling ska alltid följa aktuella publicerade behandlingsprotokoll för barn (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).
- Alkoholmissbruk.
- Svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min, se avsnitt 4.2).
- Bloddyskrasi, såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni, eller signifikant anemi.
- Svåra akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV.
- Sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig vaccinering med levande vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Dödlig toxicitet har rapporterats i samband med intravenös och intretokal administrering på grund av felaktig dosberäkning. Särskild försiktighet ska iakttas vid beräkning av dosen (se avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringssätt”).

På grund av risken för allvarliga toxiska reaktioner (som kan vara dödliga), ska metotrexat endast användas vid livshotande neoplastiska sjukdomar. Dödsfall har rapporterats vid behandling av maligniteter med metotrexat. Läkaren bör informera patienten om riskerna med behandlingen och patienten ska konstant stå under läkarens uppsikt.

Fertilitet

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

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.

Tumör-lys-syndrom

Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan metotrexat inducera tumör-lys-syndrom hos patienter med snabbt växande tumörer. Lämplig understödjande behandling och farmakologiska åtgärder kan förhindra eller lindra sådana komplikationer.

Metotrexat och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Oväntad allvarlig (ibland dödlig) benmärgsdepression, aplastisk anemi och gastrointestinal toxicitet har rapporterats i samband med samtidig behandling med metotrexat (vanligen i högdos) och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) (se avsnitt 4.5, ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Samtidig metotrexat- och strålbehandling kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

Intratekal och intravenös administration av metotrexat kan resultera i akut encefalit och akut encefalopati med möjlig dödlig utgång. Patienter med periventrikulärt CNS-lymfom som tillförts metotrexat intratekalt har rapporterats utveckla cerebral bräckbildning.

Metotrexat och pleurautgjutning/ascites

Metotrexat elimineras långsamt från vätskeansamling (t.ex. pleurautgjutning, ascites). Detta leder till förlängd terminal halveringstid och oväntad toxicitet. Hos patienter med signifikant ansamling av vätska, rekommenderas dränering av vätskan innan behandling sätts in och att plasmanivåerna av metotrexat följs.

Om stomatit, diarré, hematemes eller svart avföring uppkommer ska metotrexatbehandlingen utsättas på grund av risken för hemorragisk enterit och dödsfall orsakat av intestinal perforation eller dehydrering (se avsnitt 4.8, ”Biverkningar”).

Tillstånd med folsyrabrist kan öka risken för metotrexatotoxicitet.

I samband med intratekal administrering eller vid högdosbehandling ska metotrexat inte blandas med lösningar som innehåller konserveringsmedel (se även avsnitt 6.6).

Lösningar med metotrexat som innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol rekommenderas inte för användning hos spädbarn. Det har rapporterats så kallat gasping syndrom med dödlig utgång hos spädbarn efter intravenös behandling med lösningar som innehåller konserveringsmedlet bensylalkohol. Symtomen omfattar hastigt påkommande andningsproblem, hypotoni, bradykardi och kardiovaskulär kollaps.

Infektion eller immunologiska tillstånd

Metotrexat ska användas med stor försiktighet i samband med aktiv infektion och är vanligtvis kontraindicerad hos patienter med uppenbar nedsättning av immunförsvaret eller där immundefekt påvisas laboratoriemässigt. Pneumoni (som i vissa fall kan leda till andningssvikt) kan uppkomma. Potentiellt dödliga opportunistiska infektioner, såsom pneumocystis jirovecii- pneumoni, kan uppkomma i samband med metotrexatbehandling. När en patient uppvisar pulmonella symptom, bör risken för pneumocystis jirovecii- pneumoni beaktas (se avsnitt 4.8).

Immunisering

Metotrexat kan påverka resultaten vid immunologiska tester. Immunisering efter vaccinering kan vara mindre effektiv i samband med metotrexatbehandling. Särskild försiktighet ska iaktas vid latent, kroniska infektioner (t ex herpes zoster, tuberkulos, hepatit B eller C) på grund av eventuell aktivering. Samtidig vaccination med levande vacciner bör normalt inte ges.

Hudtoxicitet: På grund av risken för fototoxiska reaktioner ska patienten undvika solljus och solarium.

Behandlingskontroll

Patienter på metotrexatbehandling ska noggrant följas så att toxiska effekter kan upptäckas omedelbart. Analyser före behandling ska inkludera fullständig blodbild med differentialräkning och trombocyter, hepatit B och C-tester, njurfunktionstester och lungröntgen. Metotrexat kan medföra toxiska reaktioner även vid låga doser och det är därför viktigt med täta kontroller av behandlade patienter. De flesta biverkningar är reversibla vid tidig upptäckt.

Patienten ska övervakas efter behandlingsstart, dosförändring eller under perioder med ökad risk för förhöjda metotrexatvärden (till exempel på grund av dehydrering).

Benmärgsbiopsi ska utföras vid behov.

Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat kan i betydlig grad minska toxiciteten av metotrexat och rutinkontroll av serumkoncentrationen av metotrexat kan krävas beroende på dos och behandlingsprotokoll.

Leukopeni och trombocytopeni når vanligtvis sina lägsta nivåer 4 till 14 dagar efter administrering av metotrexat. I sällsynta fall kan leukopeni inträda 12 till 21 dagar efter administrering. Metotrexatbehandlingen ska endast fortsättas om fördelarna med behandlingen kan förväntas överväga riskerna för svår myelosuppression (se avsnitt 4.2).

Benmärgshämning: Metotrexatinducerad hematopoetisk suppression kan uppkomma plötsligt och vid rekommenderade doser. Vid signifikant minskning av leukocyter eller trombocyter, måste behandlingen avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna ska ombes rapportera alla tecken och symptom som tyder på infektion. Hos patienter som samtidigt får hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska blodstatus och trombocyter kontrolleras noggrant.

Leverfunktionstester: Beakta särskilt debut av levertoxicitet. Behandling ska inte påbörjas eller ska utsättas vid avvikande leverfunktionstester eller leverbiopsier, eller om sådana utvecklas under

behandlingen. Sådana avvikelser bör återgå till det normala inom två veckor, varefter behandlingen kan återupptas enligt läkarens beslut. Ytterligare forskning krävs för att fastställa om periodiska leverfunktionstester eller propeptid av typ III-kollagen kan spåra hepatotoxicitet på ett tillfredsställande sätt. Bedömningen ska skilja mellan patienter utan några riskfaktorer och patienter med riskfaktorer, t.ex. högt tidigare alkoholintag, kvarstående förhöjning av leverenzymerna, anamnes på leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier eller långvarig metotrexatbehandling eller kumulativa doser på 1,5 g eller mer.

Screening för leverrelaterade enzymer i serum: En övergående ökning av transaminasnivåer till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats med en frekvens på 13–20 %. Om ökningen av leverrelaterade enzymer är konstant, bör man överväga att sänka dosen eller avbryta behandlingen.

Insulinberoende diabetes

Patienter med insulinberoende diabetes ska övervakas noggrant på grund av risken för utveckling av levercirrhos och förhöjda transaminasnivåer.

På grund av den potentiellt toxiska effekten på levern ska inte ytterligare hepatotoxiska läkemedel ges under behandling med metotrexat, *om det inte är absolut nödvändigt*, och alkoholintag bör undvikas eller reduceras kraftigt (se avsnitt 4.5). Leverenzymerna ska kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid). Detsamma gäller om hematotoxiska läkemedel administreras samtidigt.

Lymfoproliferativa sjukdomar kan uppkomma hos patienter som genomgår lågdosbehandling med metotrexat, varvid behandlingen med metotrexat ska utsättas. Om tillståndet inte går tillbaka spontant ska cytotoxisk behandling övervägas.

Njurfunktionen: Patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med metotrexat ska kontrolleras med hjälp av njurfunktionstester och urinanalys, eftersom ökade metotrexatkoncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, som kan leda till allvarliga biverkningar.

Vid eventuellt nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre) krävs noggrann kontroll av njurfunktionen. Detta gäller speciellt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar metotrexatutsöndringen, leder till njurskada (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) eller som eventuellt kan leda till hematopoetiska sjukdomar. Dehydrering kan också förstärka toxiciteten hos metotrexat. Alkalisering av urinen och ökning av diuresen rekommenderas.

Andningssystemet: Akut eller kronisk interstitiell pneumonit, som ofta förknippas med eosinofiler i blodet, kan förekomma och dödsfall har rapporterats. Vid varje uppföljningsbesök ska patienterna kontrolleras med avseende på symtomen, som vanligtvis omfattar dyspné, hosta (speciellt en torr, ickeproduktiv hosta) och feber. Patienterna ska informeras om risken för pneumonit och rådas att omedelbart kontakta läkare om de utvecklar ihållande hosta eller dyspné.

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

Patienter med lungsymtom ska avsluta behandlingen med metotrexat och en noggrann undersökning (inklusive lungröntgen) ska göras för att utesluta infektion. Om metotrexatinducerad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider initieras och behandlingen med metotrexat ska inte återupptas.

Lungsymtom kräver snabb diagnos och utsättning av metotrexatbehandling. Pneumonit kan förekomma vid alla doser.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller derivat av dessa kan minska effekten av metotrexat.

Pediatrik population

Metotrexat ska användas med försiktighet hos den pediatrika populationen. Behandlingen bör följa aktuella, publicerade behandlingsprotokoll för barn. Svår neurotoxicitet, som ofta manifesterar sig som generaliserade eller fokala krampor, har rapporterats i oväntat hög frekvens hos pediatrika patienter med akut lymfoblastisk leukemi som behandlas med en mellandos intravenöst metotrexat (1 g/m²). Symtomatiska patienter observerades ofta ha leukoencefalopati och/eller mikroangiografiska förkalkningar vid röntgen.

Äldre

På grund av försämrad lever- och njurfunktion såväl som låga folsyrareserver, som inträffar med ökande ålder, ska dosreduktion övervägas hos äldre patienter. Dessa patienter ska övervakas noggrant för tidiga tecken på toxicitet.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 345,59 mg natrium per rekommenderad daglig dos, motsvarande 17,27 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ciprofloxacin

Minskad utsöndring av metotrexat möjlig (ökad risk för toxicitet).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

NSAID-preparat ska inte ges före eller tillsammans med höga doser av metotrexat som används vid behandling av bland annat osteosarkom. Samtidig administrering av NSAID och metotrexat i hög dos har rapporterats förhöja och förlänga serumnivåerna av metotrexat, vilket resulterade i dödsfall orsakade av allvarlig hematologisk och gastrointestinal toxicitet. NSAID-preparat och salicylater har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i djurmodeller och kan öka dess toxicitet genom att öka metotrexatnivåerna. Samtidig behandling med NSAID och låga doser metotrexat ska därför ske med försiktighet.

Lustgas

Användningen av lustgas förstärker metotrexats effekt på folatmetabolismen, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsebar myelosuppression och stomatit och vid intratekal administrering ökad allvarlig, oförutsebar neurotoxicitet. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat, men samtidig användning av lustgas och metotrexat ska ändå undvikas.

Leflunomid

Metotrexat i kombination med leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

Probenecid

Den renala tubulära transporten försämras av probenecid och användning tillsammans med metotrexat ska undvikas.

Penicilliner

Penicilliner kan minska renalt clearance av metotrexat. Hematologisk och gastrointestinal toxicitet har observerats i kombination med hög- och lågdos metotrexat.

Perorala antibiotika

Perorala antibiotika, såsom tetracyclin, kloramfenikol och icke absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska den intestinala absorptionen av metotrexat eller påverka den enterohepatiska cirkulationen

genom att hämma tarmfloran och därmed den bakteriella metabolismen av metotrexat. Trimetoprim/sulfametoxazol har i enstaka fall rapporterats förstärka benmärgsdepression hos patienter som behandlas med metotrexat, troligtvis genom en minskad tubulär sekretion och/eller en additiv antifolateffekt.

Kemoterapeutiska produkter

En ökning av njurtoxiciteten kan ses när höga doser metotrexat ges i kombination med potentiellt nefrotoxiska kemoterapeutika (t.ex. cisplatin).

Strålbehandling

Samtidig behandling med metotrexat och strålning kan öka risken för mjukvävnadsnekros och osteonekros.

Cytarabin

Samtidig medicinering med cytarabin och metotrexat kan öka risken för allvarliga neurologiska biverkningar från huvudvärk till förlamning, koma och stroke-liknande episoder.

Levertoxiska produkter

Risken för ökad levertoxicitet när metotrexat ges tillsammans med andra levertoxiska produkter har inte studerats. Levertoxicitet har dock rapporterats i sådana fall. Patienter som behandlas samtidigt med läkemedel med känd hepatotoxisk potential (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoider) skall övervakas noggrant för tecken på eventuell ökad levertoxicitet.

Teofyllin

Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Teofyllinnivåerna ska därför följas vid samtidig behandling med metotrexat.

Merkaptopurin

Metotrexat ökar plasmahalterna av merkaptopurin. Kombination av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosanpassning.

Läkemedel med hög plasmaproteinbindning

Metotrexat binds delvis till serumalbumin. Andra starkt bundna läkemedel såsom salicylater, fenylobutazon, fenytoin och sulfonamider kan öka toxiciteten av metotrexat p g a bortträngning.

Furosemid

Samtidig administrering av furosemid och metotrexat kan ge ökade koncentrationer av metotrexat genom kompetitiv hämning av tubulär sekretion.

Vitaminer

Vitaminpreparat innehållande folsyra eller dess derivat kan medföra sämre respons på systemiskt tillfört metotrexat, emellertid kan tillstånd med folsyrebrist ge ökad risk för metotrexattoxicitet.

Protonpumpshämmare

Litteraturdata pekar på att samtidig administrering av protonpumpshämmare och metotrexat, särskilt vid höga doser, kan orsaka till förhöjda och förlängda plasmanivåer av metotrexat och/eller dess metabolit och eventuellt leda till metotrexattoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer. 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.

Amning

Metotrexat passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även vid terapeutiska doser. Amning skall därför avbrytas före behandling med metotrexat.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsreubbnigar 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

Då yrsel och trötthet kan förekomma som biverkning kan reaktionsförmågan och omdömesförmågan minska, vilket bör observeras t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

Konventionell behandling och högdosbehandling

Incidens och svårighetsgrad av akuta biverkningar kan relateras till given dos, exponeringstid och administrerings sätt, men biverkningar har setts vid alla doser och kan uppträda när som helst under behandlingen. De flesta biverkningarna är reversibla vid tidig upptäckt. Vid allvarliga reaktioner ska dosen reduceras eller behandlingen med metotrexat utsättas och lämpliga åtgärder insättas (se avsnitt 4.9). Om metotrexatbehandlingen återupptas, ska det göras med försiktighet efter adekvat övervägande om ytterligare behov av läkemedlet. Ökad uppmärksamhet på eventuell återkommande toxicitet bör iaktas.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna omfattar ulcererande stomatit, leukopeni, illamående och uppsvälldhet. Andra frekvent rapporterade biverkningar är sjukdomskänsla, onaturlig trötthet, frossbrytningar och feber, yrsel, minskat motstånd mot infektioner. Behandling med folinsyra under högdosterapi kan motverka eller lindra flera biverkningar. Vid tecken på leukopeni rekommenderas att behandlingen tillfälligt utsättes.

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Herpes zoster			Sepsis, opportunistiska infektioner (ibland med dödlig utgång), infektioner orsakade av cytomegalovirus	
Hjärtat				Perikardit, perikardiell utgjutning, perikardiell tamponad		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, anemi, trombocytopeni	Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska tillstånd	Megaloblastisk anemi	Allvarliga förlopp av benmärgshämning, aplastisk anemi, lymfadenpati, eosinofili och neutropeni, lymfoproliferativa störningar	Blödningar, hematom

Immunsystemet			Anafylaktoida reaktioner, allergisk vaskulit		Immunsuppression, hypogammaglobulemi	
Psykiska störningar					Insomni	Psykos
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, fatigue, dåsighet	Vertigo, förvirring, depression, krampor, konvulsioner, encefalopati	Dimsyn, allvarliga synförändringar, humörförändringar, pares, påverkan på talet inklusive dysartri och afasi, myelopati	Smärta, muskulär asteni eller parestesi i händer och fötter, myasteni, onormala smakerändringar (metallsmak), meningit (förflämning, kräkningar), akut aseptisk meningit	
Ögon				Dimsyn, allvarliga synförändringar	Konjunktivit, retinopati, övergående blindhet/synförlust, periorbitalt ödem, blefarit, epifora, fotofobi	
Neoplasier, benigna och maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Enstaka fall av lymfom, som i flera fall avtog då behandlingen med metotrexat avbrutits.		Tumör-lyssyndrom	
Blodkärll			Vaskulit	Hypotension, tromboemboliska händelser (såsom arteriell trombos, cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinalventrombos, lungemboli)		Cerebralt ödem, petekier
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungkomplikationer p.g.a. interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall (oberoende av dos och duration av metotrexat-behandling). Typiska symtom kan vara: allmän sjukdomskänsla; torr, irriterande hosta; andnöd progredierande till andnings-	Lungfibros	Faryngit, apné, bronkialastma	Pneumocystis jirovecii-pneumoni, andnöd, kronisk obstruktiv lungsjukdom. Infektioner inkluderande lunginflammation har också observerats. Pleuraexsudat.	Akut lungödem

		stillestånd, bröstsmärta, feber. Om sådana komplikationer misstänks ska metotrexat-behandlingen omedelbart ut-sättas och infektion (inklusive lunginflammation) uteslutas.				
Magtarmkanalen	Minskad aptit, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och sår i slemhinnan i mun och hals (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat). Stomatit, dyspepsi.	Diarré (särskilt under de första 24-48 timmarna efter administrering av metotrexat).	Gastrointestinala sår och blödningar, pankreatit	Gingivit, enterit, melena (blod i avföringen), malabsorption.	Hematemes (blodfyllda kräkningar, toxisk) megakolon	Toxisk megakolon.
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas och bilirubin).		Utveckling av fettlever, fibros och cirrhos (uppträder frekvent trots regelbundet kontrollerade normala leverenzymvärden); diabeteskomplikationer; minskning av serumalbumin.	Akut hepatit och hepatotoxicitet.	Reaktivering av kronisk hepatit, akut leverdegenerering. Dessutom har herpes simplex, hepatit och nedsatt leverfunktion observerats (se även avsnitt 4.4 beträffande leverbiopsi).	Metaboliska sjukdomar
Hud och subkutan vävnad		Exantem, erytem, klåda.	Urtikaria, fotosensibilitet, ökad hudpigmentering, håravfall, ökning av reumatiska noduli, herpes zoster, smärtsamma lesioner av psoriasisplack; svåra toxiska reaktioner: vaskulit, herpetiforma hud-utslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).	Ökad pigmentering i naglar, akne, petekier, ekkymoser, erytema multiforme, erytematösa huderuptioner	Akut paronyki, furunkulos, telangiektasier. Dessutom har nocardios, histoplasma och kryptokockos mykos samt spridd herpes simplex rapporterats. Allergisk vaskulit, hidradenit.	Hudexfoliation / exfoliativ dermatit, hudnekros
Muskuloskeletala systemet, bindväv och ben			Osteoporos, artralgi, myalgi	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar			Inflammation och sår i urinblåsan	Njursvikt, oliguri, anuri,	Proteinuri	

			(eventuellt med hematuri), dysuri	azotemi, hyperuricemi, förhöjda nivåer av serumkreatinin och urea		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Inflammation och sår i slidan.		Minskad libido, impotens, oligospermi, menstruationsrubbing, vaginala flytningar, infertilitet. Gynecomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Svåra allergiska reaktioner progredierande till anafylaktisk chock.		Feber, försämrad sårhäkning.	
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus		

Följande biverkningar har också rapporterats, men frekvensen är inte fastställd: Pneumocystis jirovecii-pneumoni (även reversibla fall), fosterdöd, fosterskada, abort.

Organsystemisk toxicitet

Lymfom

Maligna lymfom som kan gå i regress efter utsättande av metotrexatbehandlingen, kan förekomma hos patienter som går på lågdosbehandling, och kräver därför eventuellt ingen cytotoxisk behandling. Metotrexat sätts först ut och om inte lymfomet går i regress sätts lämplig behandling in.

Hematologiskt

Metotrexat kan hämma blodbildningen och orsaka anemi, aplastisk anemi, pancytopeni, leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni. Metotrexat ska ges med försiktighet till patienter med maligniteter och underliggande påverkan på blodbildningen. Vid behandling av neoplastiska tillstånd ska metotrexatbehandlingen enbart fortgå om de potentiella fördelarna överväger risken för myelosuppression.

Lungor

Lungsjukdom orsakad av metotrexat, inklusive akut eller kronisk interstitiell pneumonit, är en potentiellt farlig komplikation, vilken kan uppträda när som helst under behandlingens gång. Denna biverkan har rapporterats vid låga doser och är inte alltid helt reversibel. Dödsfall har rapporterats. Tecken på lungpåverkan eller symtom, t.ex. torr icke-produktiv hosta, feber, bröstsmärtor, dyspné, hypoxemi och infiltrat vid lungröntgen, eller icke-specifik pneumonit som uppträder i samband med metotrexatbehandling kan vara en indikation på potentiellt allvarlig skada och kräva utsättande av behandlingen och noggrann utredning. Lungförändringar kan uppkomma vid alla doser. Eventuell infektion (inklusive pneumoni) måste uteslutas.

Magtarmkanalen

Om kräkningar, diarré eller stomatit uppkommer som resulterar i dehydrering ska metotrexatbehandlingen sättas ut tills patienten är återställd. Hemorragisk enterit och dödsfall orsakat av intestinal perforation kan förekomma. Metotrexat skall användas med stor försiktighet hos patienter med peptiskt magsår eller ulcerös kolit. Stomatit kan förebyggas och lindras genom munsköljning med folinsyra.

Lever

Metotrexat medför en potentiell risk för akut hepatit och kronisk (fibros och cirrhos) levertoxicitet. Kronisk toxicitet är potentiellt dödlig och uppkommer vanligen efter längre tids användning (i allmänhet efter 2 år eller mer) och efter en total kumulativ dos större än 1,5 gram. I studier på psoriasispatienter visade sig levertoxiciteten stå i proportion till ackumulerad dos och förstärkas av alkoholism, övervikt, diabetes och hög ålder.

Övergående försämring av levervärden ses frekvent efter metotrexatbehandling och är oftast inte anledning till justering av behandlingen. Bestående onormala levervärden och/eller minskning av serumalbumin kan tyda på allvarlig levertoxicitet.

Metotrexat har orsakat reaktivering av hepatit B-infektioner och försämring av hepatit C-infektioner, i vissa fall med dödlig utgång. Vissa fall av reaktivering av hepatit B har skett efter utsättande av metotrexat. Kliniska och laboratoriemässiga utredningar bör göras för att undersöka förekommande leversjukdom hos patienter med tidigare hepatit B- eller hepatit C-infektioner. Utifrån dessa utredningar, kan behandling med metotrexat vara olämplig för vissa patienter.

Vid nedsatt leverfunktion kan biverkningarna av metotrexat (framförallt stomatit) förvärras.

Njurar

Metotrexat kan orsaka njurskador som kan leda till akut njursvikt. Njurfunktionen kan efter högdosterapi försämrats så kraftigt att metotrexatutsöndringen hämmas, varvid systemtoxicitet av metotrexat kan uppkomma. För att förebygga njursvikt rekommenderas alkalisering av urinen samt adekvat vätsketillförsel (minst 3 l/dygn). Mätning av metotrexat i serum och njurfunktionen rekommenderas.

Hud

Allvarliga, i vissa fall dödliga hudreaktioner, inkluderande toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), Stevens-Johnsons syndrom och erytema multiforme har rapporterats inom några dagar efter peroral, intramuskulär, intravenös eller intratekal behandling med metotrexat, i enstaka eller upprepade doser. Strålningsdermatit och solbränna kan accentueras efter användning av metotrexat.

CNS

Det finns rapporter om leukoencefalopati efter intravenös behandling med metotrexat hos patienter som har fått kraniospinal strålbehandling. Allvarlig neurotoxicitet, ofta manifesterad som generaliserade eller fokala kramptillstånd har rapporterats med en oväntat ökad frekvens hos barn med akut lymfoblastisk leukemi behandlade med en medelhög dos av intravenöst givet metotrexat (1 g/m²). Symtomatiska patienter hade ofta leukoencefalopati och/eller mikroangiopatiska förkalkningar vid röntgendiagnostiska studier.

Kronisk leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som behandlats med upprepade höga doser metotrexat tillsammans med folinsyra, även utan samtidig kranial strålbehandling. Utsättande av metotrexatbehandlingen leder inte alltid till fullständig återhämtning. Leukoencefalopati har även rapporterats hos patienter som har behandlats med metotrexatabletter.

Ett övergående akut neurologiskt syndrom har observerats hos patienter i högdosbehandling. Manifestation av detta neurologiska syndrom kan inkludera onormalt beteende, fokala sensormotoriska symtom, inkluderande övergående blindhet, och onormala reflexer. Den exakta orsaken är oklar.

Fall av neurologiska biverkningar som sträcker sig från huvudvärk till förlamning, koma och stroke-liknande episoder har rapporterats främst hos barn och ungdomar som samtidigt medicinerats med cytarabin.

Intratekal behandling

Den subakuta neurotoxiciteten är vanligen reversibel

Organsystemklass	Vanliga (>1/100)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, kemisk araknoidit, subakut neurotoxicitet, nekrotiserande demyeliniserande leukoencefalopati
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber

Kemisk araknoidit, som kan uppkomma några timmar efter intratekal tillförsel av metotrexat, karaktäriseras av huvudvärk, ryggsmärtor, nackstelhet, kräkning, feber, meningism samt pleocytos i cerebrospinalvätskan liknande den vid bakteriell meningit. Araknoiditen försvinner vanligen inom några dagar.

Subakut neurotoxicitet, vanligen efter ofta upprepad intratekal tillförsel, påverkar huvudsakligen motoriska funktioner i hjärnan eller ryggmärgen. Parapares/paraplegi, med engagemang av en eller flera spinalnervsrötter, tetraplegi, dysfunktion i cerebellum, kranialnervparalys och epileptiska anfall kan uppkomma.

Nekrotiserande demyeliniserande leukoencefalopati kan uppkomma flera månader eller år efter påbörjad intratekal behandling. Tillståndet karaktäriseras av progressiv neurologisk försämring med smygande insättande, förvirring, irritabilitet och somnolens. Slutligen kan svår demens, dysartri, ataxi, spasticitet, kramper och koma inträda. Tillståndet kan vara dödligt. Leukoencefalopati uppstår främst hos patienter som erhållit stora mängder intratekalt metotrexat i kombination med kranial strålterapi och/eller systemiskt tillfört metotrexat.

Tecken på neurotoxicitet (hjärnhinneretning, övergående eller permanent pares, encefalopati) ska följas upp efter intratekaladministrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med produkten har i allmänhet varit i samband med oral och intratekal behandling även om överdosering i samband med intravenös och intramuskuläradministrering också har rapporterats.

Rapporter om peroral överdosering har ofta berott på oavsiktligt dagligt intag i stället för veckovis. Vanliga rapporterade symtom efter peroral överdosering inkluderar de symtom och tecken som ses vid farmakologiska doser, speciellt hematologiska och gastrointestinala reaktioner såsom leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mucositis, stomatit, oral ulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinal ulceration, gastrointestinal blödning. I vissa fall

rapporterades inga symtom. Det finns rapporter om dödsfall i samband med överdosering. I dessa fall rapporterades även tillstånd med sepsis eller septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Intratekal överdosering ger oftast CNS-symtom inkluderande huvudvärk, illamående och kräkningar, kramper eller konvulsioner och akut toxisk encefalopati. I vissa fall har inga symtom rapporterats. Det finns rapporter om dödsfall efter intratekal överdosering. I dessa fall har bråck i lill-hjärnan samtidigt med förhöjt intrakraniellt tryck och toxisk encefalopati även rapporterats.

Rekommenderad behandling:

Antidotbehandling: Folsyra bör tillföras parenteralt och dosen bör vara minst lika stor som den tillförda dosen av metotrexat och helst ges inom 1 timme. Folsyra är indicerat för att minimera toxiciteten och motverka effekterna av en metotrexatöverdos. Folsyrabehandling ska sättas in så fort som möjligt. Allteftersom tidsintervallet mellan tillförsel av metotrexat och insättande av folsyra ökar, minskar den toxicitetsdämpande effekten hos folsyra. Uppföljning av serumkoncentrationen av metotrexat är nödvändig för att kunna bestämma optimal folsyrados samt behandlingens längd.

I händelse av kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i renala tubuli. Varken standardhemodialys eller peritonealdialys har visat sig öka elimineringen av metotrexat. Vid överdosering av metotrexat kan akut intermitterande hemodialys med användande av hög-permeabel dialysator prövas.

Intratekal överdosering kan kräva intensiva systemiska understödjande åtgärder såsom systemiskt tillförd folsyra i hög dos, alkaliskdiures, akut CSF-dränering och ventrikulolombar perfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: folsyraanalog
ATC-kod: L01BA01

Metotrexat är en folsyreantagonist med cytostatisk effekt. Metotrexat hämmar omvandlingen av folsyra till tetrahydrofolsyra genom att föreningen har större affinitet till enzymet dihydrofolatreduktas än det naturliga substratet folsyra. Härigenom hämmas DNA-syntesen och cellnybildningen. Metotrexat är S-fasspecifikt. Aktivt prolifererande vävnader såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel, buckal och intestinalmucosa är i allmänhet mest känsliga för metotrexat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid intravenös tillförsel uppnås maximala serumkoncentrationer efter cirka 0,5-1 timme. Stor inter- och intraindividuell variation föreligger, speciellt vid upprepad dosering. Mättnad av den perorala absorptionen inträder vid doser över 30 mg/m². Ungefär hälften av absorberat metotrexat är bundet till plasmaproteiner, men bindningen är reversibel, och metotrexat diffunderar med lätthet ut i vävnaderna, varvid de högsta koncentrationerna erhålls i lever, mjälte och njurar i form av polyglutamat som kan påträffas i upp till ett par veckor eller månader. Metotrexat passerar även i lägre grad in i cerebrospinalvätskan. Halveringstiden är ca 3 till 10 timmar vid lågdosbehandling och ca 8 till 15 timmar vid högdosbehandling. Eliminationen från plasma sker trifasiskt och huvuddelen av metotrexat utsöndras oförändrat i urin inom 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att metotrexat minskar fertiliteten och att det är embryotoxiskt, fostertoxiskt och teratogent. Metotrexat är mutagent in vivo och in vitro, men den kliniska signifikansen är oklar då

studier avseende karcinogenitet hos gnagare har givit skilda resultat. Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hund visade på toxiska effekter i form av magtarmlesioner, myelosuppression och levertoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor 18 månader
Injektionsflaskor efter första öppningstillfället – Använd omedelbart efter öppnande

Efter spädning – 24 timmar
Spädd lösning har visats vara kemiskt och fysisk stabil under 24 timmar. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör det beredda preparatet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, ligger ansvaret för hållbarhetstid och förvaring före användning på användaren och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C om inte spädning/beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C

Förvaringsanvisningar efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml: Injektionsflaska i klart glas (USP typ I), försluten med grå butylgummipropp och orange flip-off-kapsyl.

20 och 40 ml: Injektionsflaska i klart glas (USP typ I), försluten med grå butylgummipropp och lavendelfärgad flipoff-kapsyl.

Förpackningsstorlekar: 2 ml, 20 ml och 40 ml
10 injektionsflaskor per förpackning för 20 ml och 40 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Färdigberedd lösning ska granskas visuellt före användning. Endast klar lösning, fri från partiklar får användas.

Metotrexat injektion kan spädas ytterligare med lämpligt medium utan konserveringsmedel, till

exempel glukoslösning (5 %) eller natriumkloridlösning (0,9 %).

Med avseende på hantering ska följande generella rekommendationer beaktas: Produkten ska endast administreras och användas av särskilt utbildad personal. Beredningen ska genomföras i ett särskilt anvisat område avsett att skydda personal och miljö (till exempel säkerhetshytter) och skyddsutrustning ska användas (såsom handskar, ögonskydd och ansiktsskydd vid behov).

Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Methotrexat Accord.

Metotrexat bör inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor. I händelse av kontamination måste det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten under minst tio minuter.

Endast för engångsbruk. Ej använt lösning ska kasseras. Avfall ska kasseras försiktigt i lämpliga separata förvaringskärl som är tydligt märkta med innehåll (eftersom patientens kroppsvätskor och exkret också kan innehålla signifikanta mängder antineoplastiska medel och det har föreslagits att dessa och material, såsom sängkläder, som har kontaminerats med dem ska behandlas som hälsofarligt avfall). Ej använd produkt samt avfall ska destrueras, till exempel genom förbränning, enligt gällande anvisningar.

Lämpliga rutiner ska ha införts avseende oavsiktlig kontaminering på grund av spill. Personalens exponering för antineoplastiska medel ska övervakas och dokumenteras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 30484

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05/10/2012
Datum för den senaste förnyelsen: 09.07.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.11.2023