

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexate Pfizer 25 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metotreksaatti 25 mg/ml

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumkloridi 4,9 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- ja infuusioneste, liuos
Keltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin leukemian, korioepiteliooman ja vastaavanlaisten trofoblastisten sairauksien palliatiivinen hoito sekä pitkälle edenneet inoperaabelit kasvaimet.

Hoito suurella annoksella: Metotreksaattia voidaan käyttää hyvin suurina annoksina eräissä neoplastisissa sairauksissa. Sairauksia, joita on hoidettu menestyksellisesti massiivisilla metotreksaattiannoksilla yksinään tai muihin sytostaatteihin kombinoituna, ovat akuutti lymfaattinen leukemia, osteogeeniset sarkoomat ja eräät solidit kasvaimet. Tämän hoitomuodon yhteydessä käytetään aina antidoottina foliinihappoa (yleensä kalsiumlevofolinaatin muodossa annettuna) adekvaatteina annoksina (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Parenteraalisesti metotreksaattia voidaan antaa intramuskulaarisesti, intravenoosisti tai intra-arteriaalisesti.

Annostus

Annos määritetään ihon pinta-alan (m²) tai painokilojen mukaan.

Muunnettaessa painokiloa kohti tapahtuvaa annostusta ihon pinta-alan mukaiseksi on sopivinta käyttää suhdelukua 1:30. Tämä suhdeluku vaihtelee kuitenkin välillä 1:20 ja 1:40 potilaan iästä ja ruumiinrakenteesta riippuen.

Metotreksaatin erittyminen riippuu munuaisten toiminnasta, ja siksi on noudatettava erityistä varovaisuutta iäkkäämmillä potilailla, joiden munuaistoiminta on usein heikentynyt ilman munuaisvaurion oireita (ks. kohta 4.2, Erityisryhmät).

Foliinihapon anto tulee aloittaa 24 tuntia metotreksaattihoidon aloituksen jälkeen.

Katso tarkemmat tiedot tarpeellisen annoksen määrittämiseksi foliinihapon valmisteyhteenvedosta.

Neoplastiset sairaudet

Annos (mg/m ²)	Annostelureitti	Annostelutiheys	Foliinihappo tukihoitona
Tavanomainen, pieni annos			
30 - 50	IV bolus	kerran viikossa	-
15 x 5 päivää	IV bolus, intramuskulaarisesti	joka 2-3. viikko	-
Keskisuuri annos			
50 - 150	IV sysäys	joka 2-3. viikko	-
240	IV infuusio	joka 4-7. päivä	+
0,5 – 1 g/m ²	IV infuusio (36 – 48 h)	2-3 viikkoa	+
Suuri annos			
1 – 12 g/m ²	IV (1 – 24 h)	joka 1-3. viikko	+

Leukemia

Hoidon alussa 3,3 mg/m² adekvaattiin steroidihoitoon kombinoituna. Tällä hoidolla on saavutettu hyviä tuloksia noin 50 %:ssa hoidetuista tapauksista yleensä 4-6 viikon kuluessa. Ylläpitohoitoon suositellaan seuraavaa annostusta: metotreksaatti annostellaan 2 kertaa viikossa intramuskulaarisesti annoksella 30 mg/m². Myös intravenoosia annostusta voidaan käyttää; annos on tällöin 2,5 mg/kg joka 14. päivä. Taudin uusiutuessa voidaan remissio saada uudelleen aikaan toistamalla alkuannostus ylläolevan annostusohjeen mukaisesti.

Korioepiteliooma ja vastaavat trofoblastiset sairaudet

Metotreksaattia annostellaan intramuskulaarisesti 15-30 mg:n vuorokausiannoksina 5 vuorokauden pituisina hoitopakkeina. Hoitopakkeja toistetaan tavallisesti 3-5 kertaa siten, että jaksojen välillä on yhden tai useamman viikon tauko. Hoidon teho määritetään tavallisesti mittaamalla kvantitatiivisesti vuorokausivirtsan koriongonadotropiini (HCG), jonka pitäisi palata normaaliarvoon, ei alle 50 KY/24 h yleensä 3. tai 4. hoitopakkeen jälkeen, ja 4-6 viikkoa tämän jälkeen ei enää voida todeta mitattavissa olevia arvoja. HCG-arvojen normalisoitumisen jälkeen suositellaan yleensä vielä yhtä tai kahta metotreksaattihoitopakkeita. Huolellinen kliininen arvio on välttämätön ennen jokaista uutta hoitopakkeita. Muissa trofoblastisissa sairauksissa metotreksaatti annostellaan saman hoito-ohjelman mukaisesti kuin korioepitelioomassa.

Inoperaabelit tuumorit

Inoperaabelien tuumorien hoito vaatii erityistä tekniikkaa ja intra-arteriaalisen infuusiolaitteiston käyttöä. Tätä annostusta ym. koskeva tieto on esitetty erikoiskirjallisuudessa.

Hoito suurella annoksella

Annostus on yksilöllinen ja vaihtelee erittäin paljon. Sairauden laatu ja vaikeusaste sekä aikaisemmat kliiniset kokemukset määräävät käytettävän annostuksen ja hoitoajan pituuden. Tämän hoitomuodon yhteydessä käytetään aina antidootina foliinihappoa (yleensä kalsiumlevofolinaatin muodossa annettuna) adekvaatteina annoksina.

Foliinihapon tukihoito suuriannoksissa metotreksaattihoidoissa

Metotreksaatti-annos	Metotreksaattitaso (M)	Seuranta-aika (h) metotreksaatin jälkeen	Foliinihapon annostus	
			mg/m ² joka 6. tunti	Annosten lukumäärä
50 – 250 mg/kg 6 tunnin ajan	$< 5 \times 10^{-7}$	48	15	7
	$\geq 5 \times 10^{-7}$	48	15	8
	$\geq 1 \times 10^{-6}$	48	100	8
	$\geq 2 \times 10^{-6}$	48	200	8
	$\geq 5 \times 10^{-6}$	96	Jatka aiempaa foliinihapon annostusta (15, 100 tai 200 mg/m ²) seurannan aikaisen metotreksaattitason mukaan, kunnes metotreksaattitaso on $\leq 5 \times 10^{-8}$	

Pitää sisällään ennaltaehkäisevän 12 tunnin nesteytyksen (käyttäen 1,5 l/m² nestettä, joka sisältää 10 mEq bikarbonaattia ja 20 mEq KCl/l) alkalisen diureesin aikaansaamiseksi (virtsan pH:n tulisi olla ≥ 7.0)

Oheinen taulukko on ainoastaan yleisohjeeksi; kliinisessä työssä tulee ensisijaisesti käyttää paikallisia hoito-ohjeita ja erityisiä ennalta määritettyjä foliinihapon annostukseen liittyviä hoitosuosituksia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Koska maksan ja munuaisten toiminta on heikentynyt tässä ryhmässä sekä folaattivarastot pienentyneet, on harkittava suhteellisen pieniä annoksia ja näitä potilaita on seurattava tarkasti varhaisten toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4). Ks. taulukosta kohdasta ”Munuaisten vajaatoimintapotilaat” lisätietoja pienennetyistä annoksista.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Metotreksaatti erittyy merkittävässä määrin munuaisten kautta ja siksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (katso kohdat 4.3 ja 4.4). Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jottei lääke kerry elimistöön. Seuraavassa taulukossa on esitetty suositellut aloitusannokset munuaisten vajaatoimintapotilaille; annostusta on ehkä muutettava lisää potilaiden välisen suuren pK-vaihtelun vuoksi.

Taulukko 1. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosten muutokset metotreksaattiannoksilla $<100 \text{ mg/m}^2$

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	% annettavasta annoksesta
>60	100
30-59	50
<30	Metotreksaattia ei saa antaa

Taulukko 2. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosten muutokset metotreksaattiannoksilla >100 mg/m²

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	% annettavasta annoksesta
>80	100
=~80	75
=~60	63
<60	Metotreksaattia ei saa antaa

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) metotreksaattiannoksilla <100 mg/m² ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) metotreksaattiannoksilla >100 mg/m² (ks kohta 4.2).

Maksa-, munuais- tai luuydinvauriot. Jos hoidon edut näissä tiloissa katsotaan kuitenkin riskejä suuremmiksi, voidaan metotreksaattia antaa pieninä annoksina.

Säilytysaineita sisältäviä laimentimia ei saa käyttää intratekaalisessa eikä suuriannoksisessa metotreksaattihoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuolemaan johtavaa toksisuutta on raportoitu virheellisesti lasketun intravenoosin ja intratekaalisen annoksen johdosta. Annoslaskelmaan pitää kiinnittää erityistä huomiota.

Vakavien (mahdollisesti fataalien) toksisten reaktioiden mahdollisuuden vuoksi metotreksaattia saa käyttää vain neoplastisissa sairauksissa ja käyttöaiheen mukaan. Lääkärin tulee kertoa potilaalle hoitoon liittyvistä riskeistä ja potilaan tulee olla lääkärin jatkuvassa valvonnassa (ks. myös kohta 4.2 Erityisryhmät ja kohta 4.4 Pediatriiset potilaat).

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 vaikutuksista lisääntymiseen, keskenmenoihin ja synnyttäisiin epämuodostumiin (ks. kohta 4.6).

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Hedelmällisyys

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

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.

Vaikeaa (joskus fataalia) luuydinsuppressiota, aplastista anemiaa ja maha-suolikanavan toksisuutta on ilmoitettu esiintyneen metotreksaatin (yleensä suurina annoksina) ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

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

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.

Ekstravasaation sattuessa metotreksaatin anto on keskeytettävä ja aloitettava uudelleen käyttäen toista suonta.

Metotreksaattihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkasti. Metotreksaatti voi aiheuttaa vakavaa toksisuutta. Toksiset vaikutukset voivat esiintymistiheydeltään ja vaikeudeltaan liittyä annokseen tai annostustiheyteen, mutta niitä on ilmennyt kaikilla annoksilla ja niitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Useimmat haittavaikutukset ovat korjaantuvia, jos ne havaitaan varhain. Kun sellaisia reaktioita ilmenee, annosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä ja ryhdyttävä asianmukaisiin korjaustoimenpiteisiin. Jos metotreksaattihoitoa jatketaan, se on tehtävä varoen ja ottamalla asianmukaisesti huomioon lääkkeen lisätarve sekä pysymällä erityisen valppaina toksisuuden mahdollisen uusiutumisen varalta.

Potilaille on kerrottava mahdollisista metotreksaatin käytön hyödyistä ja riskeistä (mukaan lukien toksisuuden varhaisista merkeistä ja oireista) ja tarpeesta mennä pikaisesti lääkäriin (jos oireita esiintyy) sekä tarkan seurannan tarpeesta toksisuuden seuraamista varten (mukaan lukien säännölliset laboratoriokokeet).

Metotreksaatin käyttö suositusten mukaisina suurina annoksina ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$) osteosarkooman hoidossa edellyttää äärimmäistä huolellisuutta (ks. kohta 4.2, Foliinihapon käyttö suuriannoksisissa metotreksaattihoidoissa). Muiden neoplastisten sairauksien osalta suuriannoksiset hoito-ohjelmat ovat vielä tutkimusvaiheessa, eikä terapeutista hyötyä ole todistettu.

Folaatin puutostilat saattavat lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Elinjärjestelmiin kohdistuva toksisuus

Infektiot tai immunologiset tilat

Metotreksaatin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on aktiivinen infektio, ja käyttö on yleensä kontraindikoitu potilailla, joilla on ilmeinen tai laboratoriokokeissa todettu immuunipuutostila.

Mahdollisesti fataaleja opportunisti-infektioita, kuten *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, voi ilmetä metotreksaattihoitoon yhteydessä. Kun potilaalla ilmenee keuhko-oireita, *pneumocystis carinii* -pneumonian mahdollisuutta on harkittava.

Immuunijärjestelmä

Metotreksaattihoitoon aikana annettujen rokotteiden teho saattaa heikentyä. Rokottamista elävillä virusrokotteilla ei yleensä suositella.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

Pieniä metotreksaattiannoksia saavilla potilailla voi esiintyä pahanlaatuisia lymfoomia. Nämä lymfoomat voivat hävitä metotreksaattihoitoon keskeyttämisen jälkeen ilman hoitoa.

Veri ja imukudos

Metotreksaatti voi estää hematopoeesia ja aiheuttaa anemiaa, aplastista anemiaa, pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja/tai trombosytopeniaa. Metotreksaattia on annettava varoen potilaille, joilla on ennalta olemassa oleva hematopoeettinen häiriö (ks. kohta 4.5). Kiertävien leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrän nadiiri ilmenee yleensä 5–13 päivää laskimobolusannoksen jälkeen (palautuminen 14–28 päivässä). Leukosyyttien ja neutrofiilien määrissä voi joskus näkyä kaksi laskua, ensimmäinen 4–7 päivän kuluttua ja toinen 12–21 päivän kuluttua, mitä seuraa palautuminen. Kliiniset seuraamukset, kuten kuume, infektiot ja verenvuoto useista kohdista, ovat odotettavissa. Metotreksaattihoitoa voidaan jatkaa vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin vaikean myelosuppression riski.

Hermosto

Leukoencefalopatiatapauksia on ilmoitettu esiintyneen metotreksaatin laskimonsisäisen annon yhteydessä kraniospinaalista sädehoitoa saaneilla potilailla (ks. myös kohta 4.4, *Erytisryhmät, Pediatriset potilaat*). Jos potilaalla oli oireita, havaittiin diagnostisissa kuvantamistutkimuksissa usein leukoencefalopatiaa ja/tai mikroangiopaattisia kalkkiutumia.

Kroonista leukoencefalopatiaa on ilmoitettu esiintyneen ilman kraniaalista sädehoitoakin, kun potilaat saivat toistuvasti suuria metotreksaattiannoksia yhdessä toksisia vaikutuksia vähentävän foliinihappo hätälääkityksen kanssa.

Toipuminen ei aina ole täydellistä metotreksaattihoiton lopettamisen jälkeen.

Ohimenevää akuuttia neurologista oireyhtymää on havaittu suuria annoksia saaneilla potilailla. Tämän oireyhtymän ilmenemismuotoja voivat olla poikkeava käytös, fokaaliset sensomotoriset oireet, mm. ohimenevä sokeus ja poikkeavat refleksit. Tarkkaa syytä ei tiedetä.

Metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen mahdollisesti esiintyviä keskushermostovaikutuksia ovat seuraavat:

Akuutti kemiallinen araknoidiitti, jota voi esiintyä muutamia tunteja metotreksaatin intratekaalisen annostelun jälkeen, oireina on tyypillisesti päänsärky, selkäsäryt, niskajäykkyys, oksentelu, kuume, meningismi sekä imusolujen määrän lisääntyminen aivoselkäydinnesteessä kuten bakteerimeningiitissa. Araknoidiitti häviää tavallisesti muutamassa päivässä.

Subakuutti myelopatia, tavallisesti usein toistetun intratekaalisen annostelun jälkeen, vaikuttaa pääasiassa aivojen tai selkäytimen motorisiin toimintoihin. Parapareesia/paraplegiaa, tetraplegiaa, käsittäen yhden tai useamman selkäydinhermon juuren vaurion, pikkuaivojen toimintahäiriöitä, aivohermohalvausta ja epileptisiä kohtauksia saattaa esiintyä.

Krooninen leukoencefalopatia saattaa esiintyä useita kuukausia tai vuosi intratekaalisen hoidon aloittamisen jälkeen. Tilalle on luonteenomaista progressiivinen neurologinen heikkeneminen, joka alkaa pikkuhiljaa, sekavuus, ärtyisyys, uneliaisuus. Lopulta voi seurata vaikea dementia, puhevaikeuksia, ataksiaa, lihasjäykkyyttä, kouristuksia ja kooma. Tämä keskushermoston toksisuus voi olla progressiivista ja jopa fataalia. On todisteita, että kraniaalisen sädehoidon ja intratekaalisesti annetun metotreksaatin yhdistelmä suurentaa leukoencefalopatian esiintyvyyttä.

Neurotoksisuuden oireita (meningeaalinen ärsytys, ohimenevä tai pysyvä pareesi, enkefalopatia) tulee tarkkailla metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen.

Metotreksaatin antaminen intratekaalisesti ja laskimoon voi aiheuttaa jopa kuolemaan johtavan akuutin enkefaliitin ja enkefalopatian.

Periventrikulaarista CNS lymfoomaa sairastavilla potilailla on raportoitu intratekaalisesti annetun metotreksaatin yhteydessä aivotyrän kehittymistä.

Neurologisia haattatapahtumia, jotka vaihtelivat päänsärystä halvaantumiseen, koomaan sekä halvaustyyppisiin kohtauksiin, on raportoitu lähinnä lapsilla ja nuorilla, kun metotreksaattia on annettu intratekaalisesti ja samanaikaisesti laskimoon annetun sytaribiinin kanssa.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Metotreksaatin aiheuttama keuhkosairaus, kuten akuutti tai krooninen interstitiaalinen keuhkotulehdus ja pleuraeffuusio, voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana, ja sitä on raportoitu pienillä annoksilla. Sairaus ei ole aina täysin paraneva, ja kuolemantapauksista on raportoitu.

Metotreksaattihoidon aikana ilmenevät keuhko-oireet kuten kuiva yskä, kuume, yskä, rintakipu, hengenahdistus, hypoksemia ja keuhkokuvassa todettu infiltraatti tai epäspesifinen keuhkotulehdus voivat viitata mahdollisesti vaaralliseen leesioon ja vaatia hoidon keskeyttämistä ja tarkkoja tutkimuksia. Metotreksaatin aiheuttamaa keuhkotulehdusta voi esiintyä annoksen suuruudesta riippumatta. Infektion mahdollisuus (mukaan lukien keuhkokuume) on suljettava pois.

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

Ruoansulatuselimistö

Jos kuivumiseen johtavaa oksentelua, ripulia tai haavaista stomatiittia esiintyy, tukihoito on aloitettava ja metotreksaattihoito on keskeytettävä tai keskeyttämistä on harkittava, kunnes potilas toipuu. Muuten seurauksena voi olla hemorraginen enteriitti ja suolistoperforaatiosta johtuva kuolema. Metotreksaatin käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on peptinen haavatauti tai haavainen koliitti.

Maksa ja sappi

Metotreksaatti aiheuttaa maksatoksisuutta, maksafibroosia ja kirroosia, mutta yleensä vasta pitkäkestoisen käytön jälkeen. Maksaentsyymiarvojen kohoamisia ilmenee usein akuutisti. Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja oireettomia eivätkä vaikuta ennakoivan myöhempää maksasairautta. Jatkuvan käytön jälkeen tehdyssä maksabiopsiassa näkyy usein histologisia muutoksia. Pysyvät muutokset maksan toimintakokeissa voivat ennakoida myöhempää fibroosia tai kirroosia nivelreumapotilailla.

Metotreksaatti on aiheuttanut hepatiitti B-infektion uudelleen aktivoitumista tai hepatiitti C:n pahenemista, jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan. Osa hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumistapauksista on tapahtunut metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. Hepatiitti B- tai C -positiivisten potilaiden osalta tulee tehdä kliininen arvio sekä tarvittavat laboratorioseurannat mahdollisen aiemman maksasairauden olemassaolosta. Näiden perusteella on mahdollista, ettei metotreksaattihoito sovi kaikille potilaille.

Maksaparametrien ohimenevää poikkeavuutta havaitaan usein metotreksaatin annon jälkeen, eikä metotreksaattihoitoon tällöin yleensä tarvitse tehdä muutoksia. Pitkäaikaiset maksan poikkeavuudet ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden pieneneminen voivat viitata vakavaan maksatoksisuuteen.

Munuaiset

Metotreksaattihoidossa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Käytettävien annosten tulee olla tavallista pienempiä, koska munuaisten vajaatoiminta hidastaa metotreksaatin poistumista elimistöstä (ks. kohta 4.2).

Metotreksaatti voi aiheuttaa munuaisvaurion, joka voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. On suositeltavaa seurata tarkasti munuaisten toimintaa, mukaan lukien riittävää nesteytystä ja virtsan emäksisyyttä, sekä määrittää seerumin metotreksaattipitoisuus ja munuaistoiminta.

Munuaisten toimintaa on seurattava munuaisten toimintakokein ja virtsakokein. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus nousee, annosta on pienennettävä. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min,

metotreksaattihoitoa ei saa antaa. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min, metotreksaattiannoksia >100 mg/m² ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Jos virtsan pH on alle 7,0, metotreksaattihoitoa >100 mg/m² annoksilla ei saa aloittaa. Virtsan alkaloitumista on seurattava toistuvien pH-mittauksin (arvo $\geq$ 6,8) vähintään ensimmäisten 24 tunnin ajan metotreksaattihoidon aloittamisen jälkeen.

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

Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa (esimerkiksi iäkkäillä henkilöillä), munuaistoimintaa on seurattava tiheämmin. Näin on tehtävä erityisesti silloin, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminoitumiseen tai jotka voivat vaurioittaa munuaisia (esim. tulehduskipulääkkeet) tai voivat heikentää hematopoiesiaa.

Jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten toimintahäiriöitä, mukaan lukien lievä vajaatoiminta, tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Kuivuminen voi myös lisätä metotreksaatin toksisuutta.

Samanaikaista protonipumpun estäjien ja suuren metotreksaattiannoksen käyttöä on vältettävä etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Iho ja ihonalainen kudokset

Vaikeita ja joskus fataaleja ihoreaktioita kuten toksista epidermaalista nekrolyysia (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea on ilmoitettu esiintyneen muutaman päivän kuluessa siitä, kun metotreksaattia on annettu lihakseen, laskimoon tai intratekaalisesti.

Metotreksaatin käyttö voi ”palauttaa” säteilydermatiitin ja auringonpolttaman iholle.

Metotreksaattihoidon aiheuttama elinjärjestelmiin kohdistuva toksisuus, ks. kohta 4.8.

Laboratorioseuranta

Yleistä

Metotreksaattihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkkaan ja usein, jotta mahdolliset toksiset vaikutukset havaittaisiin nopeasti.

Lähtötilanteen arviointeihin on sisällytettävä täydellinen verenkuva, myös erittelylaskenta ja verihiutaleläämäärät, maksan entsyymit, hepatiitti B- ja C-testit, munuaisen toimintakokeet ja keuhkokuva.

Maksa- ja munuaistoiminta on tarkistettava jatkuvasti hoidon aikana. Munuaistoimintaa on hyvä seurata tarkasti kiinnittäen huomiota riittävään nesteytykseen, virtsan alkalointiin sekä seerumin metotreksaattipitoisuuden ja munuaistoiminnan mittaamiseen. Luuydinbiopsia suoritetaan tarvittaessa. Leukopenian merkkien ilmaantuessa on suositeltavaa lopettaa metotreksaatin anto tilapäisesti. Hoidon aloitusvaiheessa tai muutettaessa annostusta tai kohonneiden metotreksaattipitoisuuksien suurentuneen riskin aikana (esim. dehydraatio) tiheämpi seuranta voi myös olla indikoitua. Massiivisessa annostuksessa seerumikonsentraatio on määritettävä säännöllisesti.

Keuhkojen toimintakokeet

Keuhkojen toimintakokeet voivat olla hyödyllisiä epäiltäessä keuhkosairautta (esim. interstitiaalista keuhkotulehdusta) erityisesti, jos lähtötilanteen mittauksia on saatavilla.

Metotreksaattipitoisuus

Seerumin metotreksaattipitoisuuden seuranta voi merkittävästi vähentää toksisuutta ja kuolleisuutta mahdollistamalla metotreksaattiannoksen muuttamisen ja asianmukaisiin hätätoimiin ryhtymisen.

Potilailla, joilla on seuraavia vaivoja, on alttius kehittää suurentunut tai pitkittynyt metotreksaattipitoisuus, ja he hyötyvät rutiininomaisesta pitoisuuksien seurannasta: esim. pleuraeffuusio, askites, maha-suolikanavan tukos, aiempi sisplatiinihoito, dehydraatio, asiduria ja heikentynyt munuaisten toiminta.

Joillakin potilailla metotreksaatin poistuma voi olla viivästynyt, vaikkei näitä vaivoja esiintyisikään. On tärkeää, että potilaat tunnistetaan 48 tunnin sisällä, koska metotreksaatin toksisuus ei ehkä ole korjaantuvaa, jos riittävä foliinihappohätähoito viivästyy yli 42–48 tuntia.

Metotreksaattipitoisuuden seurantamenetelmä vaihtelee laitoksesta toiseen. Metotreksaattipitoisuuksien seurannan pitäisi sisältää metotreksaattipitoisuuden määrittäminen 24, 48 tai 72 tunnin kuluttua ja metotreksaattipitoisuuksien pienenemisnopeuden arviointi (sen määrittämiseksi, kuinka pitkään foliinihappohätähoitoa jatketaan).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Yliannostuksia on esiintynyt virheellisesti lasketun intravenoosin tai intratekaalisen annoksen vuoksi (erityisesti lapsilla). Erityistä huomiota on kiinnitettävä annoksen laskemiseen (ks. kohta 4.2).

Vakavaa neurotoksisuutta, joka esiintyy usein yleisinä tai fokaalisina kouristuskohtauksina, on ilmoitettu odotettua yleisemmin pediatrisilla potilailla, joilla on akuutti lymfoblastinen leukemia ja joita hoidettiin laskimoon annetulla metotreksaatilla (1 g/m^2).

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kemoterapeuttiset aineet

Nefrotoksisuuden pahenemista voi ilmetä, kun suuri annos metotreksaattia annetaan yhdessä mahdollisesti nefrotoksisen kemoterapeuttisen aineen (esim. sisplatiinin) kanssa.

Sytarabiini: jos metotreksaattia annetaan intratekaalisesti samanaikaisesti laskimoon annetun sytarabiinin kanssa, se voi suurentaa vaikeiden neurologisten haittavaikutusten, kuten päänsäryn, halvauksen, kooman ja aivohalvauksen kaltaisten kohtausten riskiä.

L-asparaginaasi: L-asparaginaasin annon on ilmoitettu antagonisoivan metotreksaatin vaikutusta.

Merkaptopuriini: Metotreksaatti suurentaa plasman merkaptopuriinipitoisuuksia. Metotreksaatin yhdistäminen merkaptopuriiniin voi siten edellyttää annoksen muuttamista.

Sairauden kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet ja tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeitä ei saa ottaa ennen esimerkiksi osteosarkooman hoidossa käytettäviä suuria metotreksaattiannoksia eikä yhtä aikaa niiden kanssa. Tulehduskipulääkkeiden ja suuriannoksen metotreksaattihoiton yhtäaikaisen käytön on ilmoitettu suurentaneen metotreksaatin pitoisuutta seerumissa ja pidentäneen sen kestoa, jolloin seurauksena on ollut vaikeasta hematologisesta (mukaan lukien luuydinsuppressio ja aplastinen anemia) ja maha-suolikanavan toksisuudesta johtuva kuolema. Eläinmallissa tulehduskipulääkkeiden ja salisylaattien on ilmoitettu vähentävän metotreksaatin erityistä munuaistiehyissä, ja ne voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta suurentamalla metotreksaattipitoisuutta. Siksi varovaisuus on tarpeen, kun niitä käytetään yhtä aikaa pienempien metotreksaattiannosten kanssa.

Protonipumpun estäjät

Samanaikainen protonipumpun estäjien käyttö metotreksaatin kanssa voi pienentää metotreksaatin puhdistumaa, mikä suurentaa metotreksaatin pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa klinisiä merkkejä ja oireita metotreksaattitoksisuudesta. Samanaikaista protonipumpun estäjien ja suuren metotreksaattiannoksen käyttöä on tästä johtuen vältettävä etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antibiootit

Siprofloksasiini: Siprofloksasiini vähentää metotreksaatin munuaiserytystä: metotreksaatin käyttöä tulisi tarkasti seurata siprofloksasiinin käytön yhteydessä.

Penisilliinit ja sulfonamidit: Penisilliinit ja sulfonamidit saattavat vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa; hematologista ja maha-suolikanavan toksisuutta on havaittu käytettäessä penisillinejä samanaikaisesti pienten ja suurten metotreksaattiannosten kanssa.

Muut antibiootit: Oraaliset antibiootit kuten tetrasykliini, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit voivat vähentää metotreksaatin imeytymistä suolesta tai vaikuttaa enterohepaattiseen kiertoon estämällä suolen flooran toimintaa ja lamaamalla bakteerin metotreksaattimetaboliaa.

Trimetopriimin/sulfametoksatsolin on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu lisäävän luuydinsuppressiota metotreksaattihoitoa saavilla potilailla. Syynä on luultavasti heikentynyt tubulaarinen erityis ja/tai additiivinen antifolaattivaikutus.

Samanaikainen alkueläinlääkkeen *pyrimetamiinin* käyttö voi lisätä metotreksaatin toksisia vaikutuksia additiivisen antifolaattivaikutuksen takia.

Maksatoksiset aineet

Ei ole arvioitu, suureneeko maksatoksisuuden mahdollisuus annettaessa metotreksaattia samanaikaisesti muiden hepatotoksisten aineiden kanssa. Maksatoksisuutta on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen tällaisissa tapauksissa. Samanaikaisesti metotreksaattia ja muita mahdollisesti hepatotoksisia aineita (esim. leflunomidi, atsatiopriini, sulfasalatsiini, retinoidit) saavia potilaita on sen vuoksi seurattava tarkasti maksatoksisuusriskin mahdollisen suurenemisen varalta.

Dityppioksidianestesia

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

Probenesidi

Probenesidi heikentää munuaistiehyissä tapahtuvaa kuljetusta, joten metotreksaatin samanaikainen käyttö tämän lääkkeen kanssa edellyttää tarkkaa seurantaa.

Vitamiinit

Foolihappoa tai sen johdoksia sisältävät vitamiinivalmisteet saattavat heikentää systeemisesti annetun metotreksaatin aikaansaamaa vastetta. Folaatin puutostila saattaa vuorostaan lisätä metotreksaatin toksisuutta. Suuret kalsiumlevofolinaattiannokset saattavat heikentää intratekaalisesti annetun metotreksaatin tehoa.

Plasman proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkkeet

Metotreksaatti sitoutuu osittain seerumin albumiiniin, ja toksisuus voi lisääntyä muiden voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden, kuten sulfonyyliureoiden, aminobentsoiinihapon, salisyylaattien, fenylibutatsonin, fenytoiinin, sulfonamidien, joidenkin antibioottien, kuten penisilliinien, tetrasykliinin, pristinamysiinin, probenesidin ja kloramfenikolin, aiheuttaman syrjäyttämisen vuoksi.

Leflunomidi

Käytettäessä samanaikaisesti metotreksaattia ja leflunomidia pansytopenian riski saattaa lisääntyä.

Pakatut punasolut

Mikäli pakattuja punasoluja ja metotreksaattia annetaan samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta: potilailla, jotka ovat saaneet 24 tunnin metotreksaatti-infuusion ja sen jälkeen verensiirtoja, on esiintynyt suurempaa toksisuutta, joka todennäköisesti aiheutuu pitkittyneistä suurista seerumin metotreksaattipitoisuuksista.

Teofylliini

Metotreksaatti voi vähentää teofylliinin puhdistumaa: teofylliinipitoisuutta on seurattava, kun teofylliiniä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Diureetit

Luuylisuppressiota ja pienentyneitä folaattipitoisuuksia on kuvattu annettaessa samanaikaisesti triamtereeniä ja metotreksaattia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin ja se voi heikentää hedelmällisyyttä. Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Useimmissa tapauksissa nämä vaikutukset näyttävät oleva korjaantuvia, kun hoito lopetetaan. Syöpätautien käyttöaiheissa raskautta suunnittelevia naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä perinnöllisyysneuvontaan, jos mahdollista ennen hoidon aloittamista. Miespotilaiden on syytä selvittää mahdollisuus sperman talteenotosta ennen hoidon aloittamista, koska metotreksaatti voi olla genotoksinen suurina annoksina (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Sytostaatteja ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Jos metotreksaattia käytetään raskauden aikana, se voi aiheuttaa sikiökuoleman, alkiotoksisuutta, keskenmenon tai sillä voi olla teratogeenisiä vaikutuksia.

Jos nainen tulee raskaaksi metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä hoidon lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehityksen 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 kasvuhäiriöiden 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 raskauden aikana pieniannoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko), kun taas vastaava osuus oli noin

4 % elävänä syntyneistä lapsista potilailla, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla

Raskaudenaikaisista metotreksaattialtistuksista annoksilla, jotka ylittävät 30 mg/viikko, ei ole riittävästi tietoa, mutta spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla.

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

Syöpätautien käyttöaiheissa metotreksaattia ei pidä 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.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoitoa aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoitoa 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. ehkäisytauon jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Ehkäisy miehillä

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

Seksuaalisesti aktiivisten miespotilaiden ja heidän kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoitoa aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä metotreksaattihoitoa aikana eivätkä kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutus lapseen on todennäköinen myös terapeuttisilla annoksilla. Tästä johtuen sitä ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kohdassa 4.8 on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia (kuten huimaus ja väsymys), joilla voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta, antotiheydestä, antoajasta ja -tavasta, mutta niitä on tavattu kaikilla annoksilla, ja niitä voi esiintyä koska tahansa hoidon aikana. Useimmat haitalliset reaktiot ovat reversiibeilejä, jos ne havaitaan varhain. Kun tällaisia reaktioita esiintyy, on pienennettävä annosta tai lopetettava hoito ja ryhdyttävä asianmukaisiin korjaustoimenpiteisiin (ks. kohta 4.9). Jos metotreksaattihoito aloitetaan uudelleen, varovaisuus on tarpeen. Tällöin on myös harkittava riittävän tarkasti lääkkeen jatkokäytön tarvetta ja kiinnitettävä entistä enemmän huomiota toksisuuden mahdolliseen uusiutumiseen. Kalsiumlevofolinaatin anto massiivisen annostuksen jälkeen voi estää tai lievittää monia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Tavallisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat haavainen stomatiitti, leukopenia, pahoinvointi ja vatsavaivat. Muita usein ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat huonovointisuus, epätavallinen väsymys, vilunväristykset ja kuume, huimaus ja heikentynyt vastustuskyky infektioita vastaan. Suun limakalvon haavaumat ovat yleensä ensimmäinen toksisuuden merkki.

Onkologiahoidoissa samanaikainen hoito ja taustasairaus tekevät reaktion jäljittamisestä metotreksaattiin vaikeaa. Ks. kohdasta 4.4 erityiset tiedot lääketieteellisesti tärkeistä ja pitkäkestoisista tapahtumista, kuten pitkäkestoisen hoidon tai suurten kumulatiivisten annosten aiheuttamista tapahtumista (kuten maksatoksisuudesta).

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Harvinainen: Verenmyrkytys.

Tuntematon: Infektiot (mukaan lukien fataali verenmyrkytys), keuhkokuume, *pneumocystis carinii* -keuhkokuume, nokardioosi, histoplasmoosi, kryptokokkoosi, herpes zoster, *h. simplex* -hepatiitti, disseminoitunut *h. simplex*, sytomegalovirusinfektio (mukaan lukien sytomegaloviraalinen keuhkokuume), hepatiitti B -infektion reaktivaatio, hepatiitti C -infektion paheneminen.

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

Melko harvinainen: Lymfooma (mukaan lukien reversiibeli lymfooma).

Hyvin harvinainen: Tuumorilyysioireyhtymä.

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Luuytimen vajaatoiminta, anemia, trombosytopenia.

Hyvin harvinainen: Aplastinen anemia, lymfoproliferatiiviset sairaudet.

Tuntematon: Agranulosytoosi, pansytopenia, leucopenia, neutropenia, lymfadenopatia (myös reversiibeli), eosinofilia, megaloblastinen anemia.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Anafylaktoidiset reaktiot.

Hyvin harvinainen: Hypogammaglobulinemia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: Diabetes.

Psyykkiset häiriöt

Harvinainen: Mielialamuutokset, ohimenevä kognitiivinen toimintahäiriö.

Hermosto

Yleinen: Parestesia.

Melko harvinainen: Hemipareesi, enkefalopatia/leukoencefalopatia, kouristukset, päänsäryt.

Harvinainen: Pareesi, dysartria, afasia, uneliaisuus.
Hyvin harvinainen: Kallohermon toimintahäiriö.
Tuntematon: Aivo-selkäydinnesteen paineen nousu, neurotoksisuus, araknoidiitti, paraplegia, tokkuraisuus, ataksia, dementia, huimaus.

Silmät

Harvinainen: Näön sumeneminen, vakavat näkömuutokset.
Hyvin harvinainen: Ohimenevä sokeus / näön menetys, konjunktiviitti.

Sydän

Harvinainen: Hypotensio.
Hyvin harvinainen: Perikardiumeffuusio, perikardiitti.

Verisuonisto

Harvinainen: Tromboemboliset tapahtumat (kuten aivoverisuonitukos, valtimotukos, keuhkoembolia, syvä laskimotukos, tromboflebiitti, verkkokalvon laskimotukos).
Hyvin harvinainen: Vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Interstitiaalinen keuhkotulehdus (mukaan lukien kuolemantapaukset), keuhkopussin nestekertymä.
Harvinainen: Hengitysteiden fibroosi, nielutulehdus.
Tuntematon: Krooninen interstitiaalinen keuhkosairaus, alveoliitti, hengenahdistus, rintakipu, hypoksia, yskä.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Pankreatiitti, heikentynyt ruokahalu, oksentelu, ripuli, stomatiitti.
Harvinainen: Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuodot, melena, enteriitti, ientulehdus.
Hyvin harvinainen: Verioksennus.
Tuntematon: Suolen perforaatio, ei-tarttuva peritoniitti, glossiitti, pahoinvointi.

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Maksaentsyymien kohoaminen.
Harvinainen: Krooninen fibroosi ja kirroosi, akuutti hepatiitti, maksatoksisuus.
Hyvin harvinainen: Seerumin albumiinipitoisuuden pieneneminen.
Tuntematon: Maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, alopesia.
Harvinainen: Erythema multiforme, punoittava ihottuma, psoriaasiläiskien kivulias eroosio, valoherkkyys, ihon haavaumat, nokkosihottuma, akne, ekkymoosi, pigmenttimuutokset, kutina.
Hyvin harvinainen: Furunkuloosi, teleangiektasia.
Tuntematon: Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, dermatiitti, petekiat.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Artralgia/myalgia, osteoporoosi, rasitusmurtumat.

Tuntematon: Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva).

Munuaiset ja virtsatiet

Melko Munuaisten vajaatoiminta, nefropatia.

harvinainen:

Harvinainen: Dysuria.

Hyvin harvinainen: Hematuria, atsotemia, kystiitti.

Tuntematon: Proteinuria.

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Melko Sikiövaurio.

harvinainen:

Harvinainen: Keskenmeno.

Tuntematon: Sikiön kuolema.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: Kuukautishäiriöt.

Hyvin harvinainen: Viallinen munasolujen ja siittiöiden muodostuminen, impotenssi, hedelmättömyys, libidon lasku, ohimenevä oligospermia, vuoto emättimestä.

Tuntematon: Urogenitaalinen häiriö.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinainen: Kyhmy.

Hyvin harvinainen: Äkkikuolema.

Tuntematon: Kuume, vilunväristykset, huonovointisuus, väsymys.

Lisätietoa elinjärjestelmiin kohdistuvasta toksisuudesta metotreksaattihoidon aikana ja mahdollisesta neurotoksisuudesta metotreksaatin intratekaalisen annon jälkeen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeen saadun kokemuksen perusteella metotreksaattia on yliannostapauksissa yleensä annettu suun kautta tai intratekaalisesti, vaikkakin myös laskimon- ja lihaksensisäisiä yliannoksia on ilmoitettu.

Yliannostustapauksista on saatu ilmoituksia; joskus ne ovat johtaneet kuolemaan, kun suun kautta otettava metotreksaatti on otettu virheellisesti päivittäin eikä viikoittain. Näissä tapauksissa yleisesti ilmoitettuja oireita ovat olleet hematologiset ja maha-suolikanavan reaktiot. Oireita ovat esim. leukopenia, trombosytopenia, anemia, pansytopenia, luuydinsuppressio, mukosiitti, stomatiitti, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan haavaumat, maha-suolikanavan verenvuoto. Joissakin tapauksissa ei ole ilmoitettu esiintyneen oireita. Kroonisesta yliannoksesta johtuvia kuolemantapauksia on

ilmoitettu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Niiden yhteydessä on ilmoitettu myös mm. seuraavanlaisia tapahtumia: sepsis tai septinen sokki, munuaisten vajaatoiminta ja aplastinen anemia.

Intratekaalisen yliannoksen oireet ovat yleensä keskushermosto-oireita, kuten päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, epileptinen kohtaus tai kouristelu ja akuutti toksinen enkefalopatia. Joissakin tapauksissa ei ole ilmoitettu esiintyneen oireita. Myös intratekaalisesta yliannoksesta johtuvia kuolemantapauksia on ilmoitettu. Tällöin on lisäksi ilmoitettu pikkuaivojen herniaation ja siihen liittyvän kallonsisäisen paineen nousun sekä akuutin toksisen enkefalopatian esiintyminen.

Suositeltu hoito

Foliinihappoa käytetään epähuomiossa annettujen metotreksaattiyliannosten toksisuuden vähentämiseen ja vaikutuksen kumoamiseen. Foliinihapon anto tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti. Metotreksaatin antamisen ja foliinihappohoidon aloittamisen välille jäävän ajan pidentyessä foliinihapon teho toksisuuden kumoamisessa heikkenee. Metotreksaatin pitoisuutta seerumissa on olennaisen tärkeää seurata, jotta voitaisiin määritellä optimaalinen foliinihappohoidon annos ja kesto.

Massiivisen yliannostuksen tapauksissa nesteytys ja virtsan alkalointi saattavat olla välttämättömiä, jotta estetään metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostuminen munuaistubuluksiin. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät paranna metotreksaatin eliminaatiota.

Kuuden potilaan tutkimuksessa on raportoitu metotreksaatin tehokas puhdistuma intermittoivalla hemodialyysillä käytettäessä high-flux dialyysaattoria.

Tahaton intratekaalinen yliannos voi vaatia tehokasta systeemistä tukea, suuria systeemisiä foliinihappoannoksia (laskimoon), emäksistä diureesia ja nopeaa aivo-selkäydinnestedreenausta ja ventrikulolumbaarista perfuusiota.

On julkaisu tapaustutkimuksia, joissa laskimoon ja intratekaalisesti annettu karboksipeptidaasi G2 -hoito jouduttaa metotreksaattipuhdistumaa yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat ja sytostaatit, ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti (4-amino-10-metyylifoolihappo) on antimetaboliitti ja foolihapon analogi.

Lääke siirtyy soluihin redusoitujen folaattien aktiivisen kuljetusjärjestelmän *kautta*, ja suhteellisen irreversiibelin sitoutumisen ansiosta metotreksaatti estää dihydrofolaattireduktaasi-entsyymiä. Tämän entsyymin täytyy redusoida dihydrofolaatit tetrahydrofolaateiksi, ennen kuin niitä voidaan käyttää yksihiilisten ryhmien kuljettajina puriininukleotidien ja tymidylaatin synteesissä. Sen vuoksi metotreksaatti häiritsee DNA-synteesiä, DNA:n korjausta ja solujen lisääntymistä. Metotreksaatin vaikutus kohdistuu solujakautumisen S-faasiin.

Dihydrofolaattireduktaasin affiniteetti metotreksaattiin on paljon suurempi kuin sen fooli- tai dihydrofoolihappoaffiniteetti. Sen vuoksi samanaikaisesti annetut erittäin suuretkaan määrät foolihappoa eivät korjaa metotreksaatin vaikutuksia. Lääke näyttää aiheuttavan solun sisäisen deoksiadenosiinitrifosfaatin määrän lisääntymistä, minkä ajatellaan inhiboivan ribonukleotidien vähenemistä ja polynukleotidiligaasia, joka on DNA-synteesissä ja DNA:n korjauksessa toimiva entsyymi.

Aktiivisesti kasvavat kudokset, kuten malignit solut, luuydin, sikiösolut, bukkaalinen limakalvo, suoliston limakalvo, spermatogoniot ja virtsarakon solut, ovat yleensä herkempiä tälle metotreksaatin vaikutukselle.

Lisääntyneen solukasvun takia metotreksaatti voi heikentää malignia kasvua ilman peruuntumatonta vauriota normaalille kudokselle.

Suuria metotreksaattiannoksia ja sen jälkeen foliinihappohätälääkitystä käytetään osana sellaisten potilaiden hoitoa, joilla on metastasoimaton osteosarkooma. Suuriannoksisen metotreksaattihoidon alkuperäinen syy perustui käsitykseen, että foliinihappo pelastaa normaaleja kudoksia selektiivisesti. Tuoreemmat todisteet viittaavat siihen, että suuri metotreksaattiannos voi myös voittaa metotreksaattiresistenssin, jonka aiheuttajana on heikentynyt aktiivinen kuljetus, dihydrofoolihapporeduktaasin heikentynyt affiniteetti metotreksaatille, geeniamplifikaatiosta aiheutunut dihydrofoolihapporeduktaasin suurentunut pitoisuus tai metotreksaatin heikentynyt polyglutamaatio. Todellista vaikutusmekanismia ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Maksimaaliset metotreksaatin seerumikonsentraatiot saavutetaan intravenoosin annostelun jälkeen 0,5-1 tunnin kuluttua. Suurta yksilöllistä ja yksilöiden välistä vaihtelua esiintyy varsinkin toistuvan annostelun yhteydessä. Nopea ja täydellinen absorptio saavutetaan lihaksensisäisen annon jälkeen, ja seerumin huippupitoisuudet saavutetaan 15 minuutin - 2 tunnin sisällä.

Korkeintaan 30 mg/m²:n suuruisilla annoksilla metotreksaatti ilmeytyy yleensä hyvin ja sen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Yli 80 mg/m² annosten imeytyminen on merkittävästi vähäisempää, mahdollisesti kyllästysvaikutuksen vuoksi.

Leukeemisillä pediatriisilla potilailla on ilmoitettu suurempaa yksilöiden välistä vaihtelua metotreksaatin plasmapitoisuudessa. Metotreksaattia akuuttiin lymfosyyttiseen leukemiaan (6,3–30 mg/m²) saavilla pediatriisilla potilailla terminaalisen puoliintumisajan on raportoitu olevan 0,7–5,8 tuntia.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen alun jakautumistilavuus on noin 0,18 l/kg (18 % painosta) ja vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 0,4–0,8 l/kg (40–80 % painosta). Metotreksaatti kilpailee redusoitujen folaattien kanssa aktiivisesta kuljetuksesta solukalvon läpi. Aktiivisesta kuljetusprosessista huolehtii yksi kuljettaja. Kun seerumin pitoisuus on yli 100 mikromoolia, passiivisesta diffuusiosta tulee tärkeä reitti, jonka kautta saavutetaan tehokkaat solunsisäiset pitoisuudet. Seerumin metotreksaatista noin 50 % sitoutuu reversiibelisti proteiiniin, mutta sidos on palautuva ja metotreksaatti diffundoituu helposti kudoksiin.

Metotreksaatti jakautuu laajasti elimistön kudoksiin, ja suurimmat pitoisuudet ovat munuaisissa, sappirakossa, pernassa, maksassa ja ihossa. Metotreksaatti ei läpäise veri-likvoriestettä terapeuttisina määrinä, kun se annetaan oraalisesti tai parenteraalisesti.

Suuria lääkepitoisuuksia aivo-selkäydinnesteessä voidaan saavuttaa intratekaalisella annolla.

Pieniä metotreksaattipitoisuuksia on havaittu syljessä ja rintamaidossa. Lääke läpäisee veri-istukkaesteen.

Lääke kulkeutuu hitaasti veren ja kudoksien ulkopuolisiin nesteisiin, kuten pleuratilaan, askitekseen ja merkittäviin kudosturvotuksiin.

Biotransformaatio

Pienillä annoksilla metotreksaatilla ei näytä olevan merkittävää metaboliaa; suuriannoksisen hoidon jälkeen metotreksaatti läpikäy maksametabolian ja solunsisäisen metabolian polyglutamoituihin muotoihin, jotka hydrolaasientsyymit voivat muuntaa takaisin metotreksaatiksi. Nämä polyglumataatit toimivat dihydrofolaattireduktaasin ja tymidylaattisyntetaasin inhibiittoreina. Pieniä määriä metotreksaattipolyglutamaatteja voi jäädä kudoksiin pitkiksi ajoiksi. Näiden aktiivisten metaboliittien säilyminen ja pitkittynyt lääkevaikutus vaihtelevat eri soluista, kudoksista ja tuumoreista toisiin. Vähäistä metaboliaa 7-hydroksimetotreksaatiksi voi olla yleisesti määrätyillä annoksilla. Tämän metaboliitin

kertymisestä voi tulla merkittävää osteogeenisen sarkooman hoidossa käytetyillä suurilla annoksilla. 7-hydroksimetotreksaatin vesiliukoisuus on 3 tai 5 kertaa pienempi kuin kanta-aineen.

Metotreksaatin raportoitu terminaalinen puoliintumisaika on noin 3–10 tuntia, kun potilasta hoidetaan pieniannoksella antineoplastisella hoidolla (alle 30 mg/m²). Jos potilas saa suurta metotreksaattiannosta, terminaalinen puoliintumisaika on 8–15 tuntia.

Pediatriisilla potilailla, jotka saavat metotreksaattia akuuttiin lymfosyyttiseen leukemiaan (6,3–30 mg/m²), terminaalisen puoliintumisaikan on raportoitu vaihtelevan välillä 0,7–5,8 tuntia tai 0,9–2,3 tuntia.

Eliminaatio

Munuaiseritys on ensisijainen eliminaatioreitti, ja se on riippuvainen annoksesta ja antoreitistä. Annettaessa metotreksaattia laskimoon 80–90 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa ja loppuannoksesta 1–2 % päivittäin. Sapen kautta erittyminen on niukkaa ja muodostaa korkeintaan 10 % annetusta annoksesta. On ehdotettu, että metotreksaatti kulkee enterohepaattisen kierron läpi.

Munuaiseritys tapahtuu glomerulussuodatuksella ja munuaistiehyiden aktiivisella erityksellä. Heikentynyt munuaisten toiminta sekä samanaikaisten lääkkeiden, kuten munuaistiehyiden kautta erittyvien heikkojen orgaanisten happojen, käyttö voi merkittävästi suurentaa metotreksaatin pitoisuutta seerumissa. Erinomainen korrelaatio on raportoitu metotreksaatin puhdistuman ja endogeenisen kreatiniinipuhdistuman välillä.

Metotreksaatin kokonaispuhdistuma on keskimäärin 12 l/h, mutta puhdistumanopeus vaihtelee laajasti ja on yleensä pienempi suuremmilla annoksilla. Viivästynyt lääkkeen puhdistuma on tunnistettu yhdeksi tärkeäksi tekijäksi, joka on vastuussa metotreksaatin toksisuudesta. On esitetty, että metotreksaatin toksisuus normaaleille kudoksille riippuu enemmän lääkkeitä kestävästä kuin saavutetusta huippupitoisuudesta. Kun potilaalla on viivästynyt lääkkeen eliminaatio heikentyneen munuaisten toiminnan, kolmannen tilan effuusion tai muun syyn takia, metotreksaatin pitoisuudet seerumissa voivat pysyä suurina pitkiäkin aikoja.

Suurten annosten tai viivästyneen erittymisen aiheuttama toksisuuspotentiaali pienenee antamalla foliinihappoa metotreksaatin plasmaeliminaation viimeisessä vaiheessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metotreksaatin intraperitoneaalinen LD₅₀ oli 94 mg/kg hiirillä ja 6–25 mg/kg rotilla. Yhdisteen oraalinen LD₅₀ rotilla oli 180 mg/kg. Hiirien metotreksaattitoleranssi lisääntyi iän myötä. Koirilla laskimoon annettu annos 50 mg/kg oli fataali. Pääkohteet yksittäisen annoksen jälkeen olivat hemolymfopoieettinen järjestelmä ja maha-suolikanava.

Toistuvan metotreksaattiannostuksen toksisia vaikutuksia tutkittiin hiirillä ja rotilla. Metotreksaatin pääkohteet näillä lajeilla olivat hemolymfopoieettinen järjestelmä, maha-suolikanava, keuhkot, maksa, munuaiset, kivekset ja iho. Hiirten kroonisten metotreksaattiannosten toleranssi suureni iän myötä.

Metotreksaatilla on tehty lukuisia eläintutkimuksia mahdollisesta karsinogeenisuudesta, mutta varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä. Vaikka on todettu metotreksaatin aiheuttavan kromosomivaurioita eläinten somaattisissa soluissa ja ihmisten luuydinsoluissa, sen kliininen merkitys jää epäselväksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi 4,9 mg,
Natriumhydroksidi ad pH 8,5-8,9,

Injektionesteisiin käytettävä vesi ad 1 ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektionpullo (tyypin I lasia), klorobutyylikumisuljin, 1 ml, 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Methotrexate Pfizer 25 mg/ml injektio- ja infuusioneste, liuos voidaan käyttää sellaisenaan intravenoosiin tai intramuskulaariseen injektioon, tai laimentaa toivottuun tilavuuteen sopivalla infuusioliuoksella (maksimaalinen metotreksaattikonsentraatio suluissa):

Glukoosi 50 mg/ml (28 mg/ml)

Glukoosi 100 mg/ml (2 mg/ml)

Macrodex 60 mg/ml (6 mg/ml)

Macrodex 60 mg/ml cum glukoosi (6 mg/ml)

Natriumkloridi 9 mg/ml (28 mg/ml)

Rheomacrodex 100 mg/ml (6 mg/ml)

Rheomacrodex 100 mg/ml cum glukoosi (6 mg/ml)

Ringer (2 mg/ml)

Methotrexate Pfizeria voidaan myös laimentaa glukoosia sisältävään Ringerin laktaattiliuokseen, glukoosia sisältävään Ringer-liuokseen, Ringerin laktaattiliuokseen tai glukoosia sisältävään natriumkloridiliuokseen

Laimennettu liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa.

Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä ja/tai annostella valmistetta.

Syöpälääkkeiden kanssa työskentelevät henkilöt saattavat altistua näille aineille kontaminoituneiden esineiden tai ilman kautta. Mahdollisia terveysvaikutuksia voidaan vähentää noudattamalla laitoksen menettelytapoja sekä vaarallisten lääkkeiden valmistuksesta, annosta, kuljetuksesta ja hävittämisestä annettuja ohjeita ja paikallisia määräyksiä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11041

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.8.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.9.2019