

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trexan 2,5 mg tabletit

Trexan 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trexan 2,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa (vedetöntä) metotreksaattia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 77,8 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Trexan 10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 10 mg:aa (vedetöntä) metotreksaattia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 311,2 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Trexan 2,5 mg tabletit:

Keltainen, pyöreä, päällystämätön litteä tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja merkintä ORN 57; halkaisija 6 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Trexan 10 mg tabletit:

Keltainen, kapselinmuotoinen, kupera, päällystämätön tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ORN 59 ja toisella puolella jakouurre; pituus 14 mm ja leveys 6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- *Reuman hoito:* Aktiivinen nivelreuma aikuisilla
- *Psoriaasin hoito:* Vaikea itsepintainen ja vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, kuten valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla
- *Sytostaatti:* Ylläpitohoito akuutissa lymfoblastileukemiassa aikuisilla, nuorilla ja vähintään 3-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit.

Tärkeä Trexan-valmisteen (metotreksaatin) annostusta koskeva varoitus :

Reumatautien, psoriaasin tai vaikean nivelpsoriaasin hoidossa Trexan-valmistetta (metotreksaatti) **saa ottaa vain kerran viikossa**. Trexan-valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erityisen huolellisesti.

Lääkettä määräävän lääkärin on varmistettava, että potilaat tai heidän hoitajansa pystyvät noudattamaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua.

Potilaalle on kerrottava selkeästi, että reumatautien, psoriaasin tai vaikean nivelpsoriaasin hoidossa metotreksaattia annetaan **vain kerran viikossa**. Lääkkeen määrääjän tulee merkitä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

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

Nivelreuma

Tavanomainen annos on 7,5–15 mg kerran viikossa. Annosta voidaan suurentaa asteittain optimaalisen hoitovasteen aikaansaamiseksi, mutta 25 mg:n kokonaisviikkoannosta ei saa ylittää. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, erityisesti luuytimen suppressio. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään pienimpään tehokkaaseen annokseen, joka saavutetaan useimmiten kuuden viikon kuluessa.

Psoriaasi

Ennen varsinaisen hoidon aloittamista potilaalle on suotavaa antaa 2,5–5 mg:n koeannos, jotta voidaan sulkea pois odottamattomat toksiset vaikutukset. Jos tarkoituksenmukaiset laboratoriotutkimukset ovat viikon kuluttua normaaleja, aloitetaan hoito. Tavallinen annos on 7,5–15 mg kerran viikossa. Tarvittaessa kokonaisviikkoannosta voidaan suurentaa 25 mg:aan asti. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, erityisesti luuytimen suppressio. Tämän jälkeen annosta pyritään pienentämään pienimpään tehokkaaseen annokseen hoitovasteen mukaan, joka saavutetaan useimmiten 4–8 viikon kuluessa.

Potilaalle on kerrottava selkeästi hoitoon liittyvistä riskeistä, ja hoitavan lääkärin pitää kiinnittää erityistä huomiota maksatoksisuuden merkkeihin ja tarkistaa maksan toimintaa kuvaavia laboratorioarvoja ennen metotreksaattihoitoa aloittamista ja toistuvasti hoidon aikana kohdan 4.4, ”Suositellut tutkimukset ja turvallisuuteen liittyvät toimenpiteet” mukaisesti. Hoidon aikana pyritään vähentämään lääkitystä niin, että annos on mahdollisimman pieni ja annostusten välinen tauko mahdollisimman pitkä. Metotreksaattihoitoa ansiosta tavanomaiseen paikallishoitoon palaaminen voi olla mahdollista, ja tähän on myös pyrittävä.

Sytostaatti

Annostus akuutin lymfoblastileukemian yhteydessä

Metotreksaattia käytetään pieninä annoksina akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastavien vähintään 3-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten ylläpito- ja hoito-ohjelmassa osana kompleksia hoito-ohjelmaa yhdessä muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoito-ohjelmia. Yleisesti hyväksytyjen kerta-annosten vaihteluväli on 20–40 mg/m² kehon pinta-alan neliometriä kohti ja se annetaan yleensä kerran viikossa.

Jos metotreksaattia annetaan solunsalpaajahoitojen kanssa, mahdollinen päällekkäinen toksisuus muiden lääkevalmisteiden aineosien kanssa on otettava huomioon. Suuremmat annokset on annettava parenteraalisesti.

Pediatriset potilaat

Metotreksaattia on käytettävä pediatrisilla potilailla varoen. Hoidossa on noudatettava kulloinkin voimassa olevia lasten hoito-ohjelmia. Annokset perustuvat yleensä potilaan kehon pinta-alaan, ja ylläpito-hoidossa on kyse pitkäaikaisesta hoidosta.

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

Erityiset potilasryhmät

Käyttö iäkkäille

Metotreksaattia on käytettävä erittäin varoen iäkkäille potilaille, ja annoksen pienentämistä pitää harkita, koska maksan ja munuaisten toiminta heikkenee ja folaattivarastot pienenevät iän myötä.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville

Metotreksaattia on annettava varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta säädetään seuraavasti:

Annossuosituks

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

Maksan vajaatoiminta

Metotreksaattia on annettava hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Metotreksaatin käyttö potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt merkittävästi, on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

Erityisesti huomioitavaa

Siirryttäessä suun kautta otettavasta lääkemuodosta parenteraaliseen lääkemuotoon saattaa annoksen pienentäminen olla tarpeen, koska metotreksaatin hyötyosuus oraalisen annon jälkeen vaihtelee.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkittävä maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi
- Merkittävä munuaisten vajaatoiminta

- Aiemmin todetut verisoluihin liittyvät muutokset, kuten luuytimen hypoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkittävä anemia
- Vaikeat akuutit tai krooniset infektiot ja immuunipuutosoireyhtymät
- Suutulehdus, suuontelon haavaumat ja tiedossa oleva aktiivinen ruuansulatuskanavan haavaumasairaus
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Elävällä rokotteella rokottaminen on vasta-aiheista metotreksaattihoidon aikana.

Lisäksi muissa kuin onkologisissa käyttöaiheissa

- Raskaus (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostus nivelreuman, psoriaasin ja vaikean nivelpsoriaasin hoidossa:

Potilaille on kerrottava selkeästi, että nivelreuman, psoriaasin tai vaikean nivelpsoriaasin hoidossa lääkettä käytetään kerran viikossa.

Lääkkeen määrääjän on merkittävä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaat ymmärtävät sen, että metotreksaattitabletteja otetaan vain kerran viikossa.

Potilaille on kerrottava, kuinka tärkeää on noudattaa ohjetta lääkkeen ottamisesta kerran viikossa.

Varoitukset

Metotreksaattia saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta antimetaboliittikemoterapiasta.

Hepato- tai hematotoksisten DMARD-lääkkeiden (disease modifying antirheumatic drug) kuten leflunomidin samanaikaista käyttöä metotreksaatin kanssa ei suositella.

Lääkärin on syytä informoida potilasta metotreksaattihoitoon liittyvien hengenvaarallisten tai vakavien toksisten reaktioiden vaarasta, ja potilaita on seurattava jatkuvasti. Potilaita on seurattava hoidon aikana asianmukaisesti, jotta mahdollisten toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida mahdollisimman nopeasti.

Potilasta on seurattava erityisen tarkasti aiemman (etenkin lantion alueen) sädehoidon jälkeen, vertamuodostavan järjestelmän toiminnan heikkenemisen (esim. aiemman sädehoidon tai solunsalpaajahoidon) jälkeen, yleistilan heikkenemisen jälkeen sekä jos potilas on iäkäs tai hyvin nuori lapsi.

Koska toksiset reaktiot voivat olla vaikeita tai jopa kuolemaan johtavia, hoitavan lääkärin on kerrottava potilaille perusteellisesti niihin liittyvistä riskeistä (myös toksisuuden varhaisista löydöksistä ja oireista) ja suositeltavista turvallisuustoimista. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisista yliannostuksen oireista heti lääkärilleen ja yliannostuksen oireita on tarkkailtava (myös säännöllisten laboratoriotutkimusten avulla).

Toksisuus, etenkin luuydinsuppressio, voi lisääntyä huomattavasti, silloin kun annos on yli 20 mg/viikko.

Koska munuaisten vajaatoiminta hidastaa metotreksaatin erittymistä, tällaisten potilaiden hoidossa on oltava erityisen varovainen ja käytettävä vain pientä metotreksaattiannosta (ks. kohta 4.2).

Metotreksaattia saa käyttää vain suurta varovaisuutta noudattaen tai ei lainkaan potilaille, joilla on merkittävä maksasairaus, etenkin alkoholiin liittyvä/liittynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostelun aikana, ja se voi vähentää hedelmällisyyttä – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

Teratogeenisuus - lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiön epämuodostumia. Siksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnynnäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa on varmistettava ennen Trexan-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.

Suosittelut tutkimukset ja turvallisuuteen liittyvät toimenpiteet

Ennen hoidon aloittamista tai sen aloittamista uudelleen toipumisvaiheen jälkeen

Täydellinen verenkuva, johon kuuluu erittelylaskenta ja verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkojen röntgenkuva sekä munuaisten toimintakokeet. Tuberkuloosi sekä hepatiitti B ja C on poissuljettava, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

Hoidon aikana

Jäljempänä luetellut kokeet on otettava viikoittain kahden ensimmäisen viikon aikana ja sitten joka toinen viikko kuukauden ajan. Sen jälkeen kokeet on otettava leukosyyttiarvon ja potilaan tilan vakauden mukaan vähintään kerran kuussa seuraavien kuuden kuukauden aikana ja sitten vähintään joka kolmas kuukausi.

Seurannan lisäämistä on harkittava annoksen suurentamisen yhteydessä. Varsinkin iäkkäitä potilaita on seurattava lyhyin väliajoin toksisuuden varhaisten merkkien varalta (ks. kohta 4.2).

- Suun ja kurkun tutkimus limakalvomuu to sten varalta.
- Täydellinen verenkuva, johon kuuluu erittelylaskenta ja verihiutaleet. Metotreksaatin indusoima hematopoeettinen suppressio voi ilmetä äkillisesti myös näennäisesti turvallisina pidettyjen annostusten yhteydessä. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä vähenee vakavasti, hoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen tukihoido on aloitettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkäriille kaikista infektiioon viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) käyttävien potilaiden verenkuva ja verihiutaleiden määrää on seurattava tiiviisti.
- Maksan toimintakokeet – erityistä huomiota on kiinnitettävä maksatoksisuuden esiintymiseen. Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa, muissa maksafibroosin ei-invasiivisissa tutkimuksissa tai maksabiopsiassa ilmenee pysyviä tai merkittäviä poikkeavuuksia.

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

Histologisia muutoksia, fibroosia ja harvinaisissa tapauksissa maksakirroosia saattaa ilmetä, vaikka maksan toimintakokeissa ei todettaisi poikkeavuuksia. Joissakin kirroositapauksissa transaminaasiarvot ovat normaalit. Tästä syystä maksan toimintakokeiden lisäksi pitää harkita maksan toiminnan seuranta ei-invasiivisin diagnostisin menetelmin. Maksabiopsiaa pitää harkita yksilöllisesti potilaan muiden samanaikaisten sairauksien ja sairaushistorian sekä biopsiaan liittyvien riskien perusteella. Maksatoksisuuden riskitekijöitä ovat aiempi alkoholin liikakäyttö, maksaentsyymipitoisuuden pysyvä suureneminen, aiemmat maksasairaudet, suvussa esiintyneet perinnölliset maksasairaudet, diabetes, liikalihavuus ja aiempi altistuminen maksatoksille lääkille tai kemikaaleille sekä pitkittynyt metotreksaattihoito.

Metotreksaattihoidon aikana ei pidä antaa muita maksatoksisia lääkevalmisteita, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Alkoholin käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Maksaentsyymejä on seurattava tarkoin potilailta, jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

Insuliinista riippuvaista diabetesta sairastavien potilaiden hoito edellyttää erityistä varovaisuutta, koska yksittäisissä tapauksissa metotreksaattihoidon aikana on kehittynyt maksakirroosi ilman, että transaminaasiarvot olisivat suurentuneet.

- Munuaisten toimintaa on seurattava munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee, annosta on pienennettävä. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, metotreksaattihoitoa ei saa antaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoitoa keskisuurilla ja suurilla annoksilla ei saa aloittaa. Virtsan alkaloitumista on testattava toistuvien pH-kokein (arvo suurempi tai yhtä suuri kuin 6,8) vähintään ensimmäisten 24 tunnin ajan metotreksaattihoidon aloittamisen jälkeen.

- Hengityselinten tutkimus – potilaita on seurattava keuhkojen toimintahäiriön oireiden varalta, ja keuhkojen toimintakokeet on tarvittaessa tehtävä. Metotreksaattihoidon aikana ilmaantuvat keuhkoihin liittyvät oireet (etenkin kuiva, limaa irrottamaton yskä) tai epäspesifinen pneumoniitti voivat olla merkkejä mahdollisesta vaarallisesta vauriosta, ja ne edellyttävät hoidon lopettamista ja huolellista seuranta. Vaikka kliininen kuva vaihtelee, metotreksaattista johtuvista keuhkosairauksista kärsivillä potilailla on tyypillisesti kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai hypoksemiaa. Keuhkojen röntgenkuva on otettava, jotta infektio voidaan sulkea pois. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkokuumetta, johon liittyy veren eosinofiliaa, voi esiintyä, ja myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Potilaille on kerrottava keuhkokuumeen riskistä, ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos heille kehittyy jatkuva yskä tai jatkuvaa 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.

Metotreksaattihoito on lopetettava potilailta, joilla on keuhko-oireita, ja heidät on tutkittava viipymättä (keuhkoröntgen mukaan luettuna) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos epäillään metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoito eikä metotreksaattihoitoa saa aloittaa uudestaan.

Keuhko-oireet edellyttävät nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoidon lopettamista. Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet, kuten pneumoniitti, voivat kehittyä äkkiä ja milloin tahansa hoidon

aikana. Ne eivät aina parane kokonaan, ja niitä on jo havaittu aiheutuvan kaikilla annoksilla (myös pienillä annoksilla, joiden suuruus on 7,5 mg viikossa).

Metotreksaattihoidon aikana voi ilmaantua myös opportunistisia infektiota, kuten *Pneumocystis*-keuhkokuume, ja ne voivat myös olla hengenvaarallisia. Jos potilaalle kehitty keuhko-oireita, *Pneumocystis*-keuhkokuumeen mahdollisuus on otettava huomioon.

Erityistä varovaisuutta vaativat potilaat, joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös inaktiivisten kroonisten infektioiden (esimerkiksi herpes zosterin, tuberkuloosin, hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n) yhteydessä, koska näiden infektioiden aktivoituminen on mahdollista.

Munuaisten vajaatoiminta ja potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski

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

Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa (esimerkiksi iäkkäillä potilailla), potilasta on seurattava tavallista lyhyemmin väliajoin. Näin on tehtävä erityisesti silloin, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminoitumiseen tai jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. tulehduskipulääkkeet) tai jotka voivat mahdollisesti heikentää hematopoiesia (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten toimintahäiriöitä, mukaan lukien lievä munuaisten vajaatoiminta, tulehduskipulääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Myös kuivuminen voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. (Ks. munuaisten toiminnan seuranta)

Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksensa vuoksi metotreksaatti saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten kokeiden tuloksiin. Potilaalle ei tule antaa samanaikaisesti rokotetta, joka sisältää eläviä viruksia.

Pahanlaatuiset lymfoomat

Potilaille, joita hoidetaan pieniannoksisella metotreksaatilla, voi kehittyä pahanlaatuisia lymfoomia, jolloin hoito on lopetettava. Jos lymfoomat eivät häviä itseksensä, on aloitettava sytotoksinen hoito.

Keuhkopussin nestekertymät tai askites

Keuhkopussin nestekertymät tai askites on tyhjennettävä ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai suutulehdus

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai suutulehdus, voivat lisätä toksisuutta, koska vaikuttavan aineen pitoisuus suurenee. Tällöin metotreksaattihoido on lopetettava, kunnes oireet ovat hävinneet.

Vaikuttavan aineen pitoisuuden mahdollinen suureneminen on tärkeää määrittää 48 tunnin kuluessa hoidon aloittamisesta, sillä muutoin voi ilmetä korjaantumaton metotreksaattitoksisuus.

Ripuli ja haavainen suutulehdus voivat olla merkkejä toksisista vaikutuksista ja edellyttää hoidon lopettamista. Muutoin voi kehittyä vertavuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suolen puhkeaminen. Jos verioksentelua, mustia ulosteita tai veriulosteita ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Foolihappolisä

Jos akuuttia metotreksaattitoksisuutta ilmaantuu, potilas saattaa tarvita foliinihappohoitoa. Nivelreuma- tai psoriaasipotilailla foolihappo- tai foliinihappolisä saattaa vähentää metotreksaattitoksisuutta, joka aiheuttaa esimerkiksi ruuansulatuskanavan oireita, suutulehdusta, alopesiaa ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.

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

Vitamiinivalmisteet

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehokkuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ihotulehdus ja auringonpolttama

Säteilyn aiheuttama ihotulehdus ja auringonpolttama voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (uusiutuvat reaktiot). Psoriaattiset leesiot voivat pahentua samanaikaisen UV-säteilyn ja metotreksaattihoidon aikana.

Ihoon kohdistuva toksisuus

Metotreksaatin kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen on ilmoitettu vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita rakkuloivia ihoreaktioita, mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Enkefalopatia/leukoencefalopatia

Koska metotreksaattilla hoidetuilla yksittäisillä syöpäpotilailla on esiintynyt enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, sitä ei voida poissulkea myöskään niiltä potilailta, joita hoidetaan muiden kuin syöpään liittyvien käyttöaiheiden vuoksi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

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

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Maksatoksiset aineet

Metotreksaatin maksaan kohdistuvien mahdollisten toksisten vaikutusten vuoksi metotreksaattihoidon aikana ei pidä käyttää muita maksatoksisia lääkevalmisteita. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, potilasta on seurattava maksatoksisuuden merkkien ja oireiden varalta tarkoin, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen tiiviimpi seuranta. Alkoholin käyttöä on vältettävä tai sen käyttö on vähennettävä minimiin (ks. kohta 4.4).

Mahdollisesti maksatoksisia aineita ovat mm. retinoidit (esim. asitreiini, etrenitaatti), atsatiopriini ja leflunomidi.

Hematotoksiset aineet

Metotreksaattihoidon aikana ei saa ottaa hematotoksisia lääkevalmisteita. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaita on seurattava hematotoksisuuden merkkien ja oireiden varalta tarkoin, mukaan lukien verenkuivan ja verihiutalemäärän tiivis seuranta (ks. kohta 4.4).

Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esim. metamitsolin) anto suurentaa metotreksaatin aiheuttamien vaikeiden hematotoksisten vaikutusten todennäköisyyttä. Samanaikainen leflunomidin anto suurentaa pansytopenian riskiä.

Jos potilaalle annetaan (esi)hoitoa luuytimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavilla lääkevalmisteilla (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini), on otettava huomioon, että verenmuodostus voi heiketä voimakkaasti.

Folaattiantagonistien, kuten trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annon on ilmoitettu joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttavan akuutin megaloblastisen pansytopenian.

Folaattipitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet ja foolihappoa sisältävät vitamiinivalmisteet

Folaatinpuutosta aiheuttavien valmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikainen anto saattaa lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava, jos potilaalla on jo foolihaponpuutos.

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

Vaikka metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi lisätä metotreksaatin tehoa ja sulfasalatsiinin aiheuttaman foolihapposynteesin estymisen seurauksena sen haittavaikutuksia, näitä haittavaikutuksia on kuitenkin havaittu vain harvoissa yksittäistapauksissa useiden tutkimusten kuluessa.

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehokkuutta (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

Siklosporiini voi voimistaa metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Tällainen yhdistelmä aiheuttaa riskin liiallisesta immunosuppressiosta, johon puolestaan liittyy lymfoproliferaation riski.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka voivat suurentaa metotreksaattipitoisuutta

Potilasta on seurattava tiheään, erityisesti jos hänelle annetaan suuria metotreksaattiannoksia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät metotreksaatin sitoutumista proteiineihin, metotreksaatin eliminaatiota tai jotka aiheuttavat munuaisvaurioita. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava metotreksaattiannoksen muuttamista. Seerumin metotreksaattipitoisuuden seuranta voi olla hyödyllistä.

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

Metotreksaatti sitoutuu plasman proteiineihin, ja muun muassa seuraavat tietyt lääkkeet vähentävät tätä sitoutumista, jolloin samanaikainen käyttö voi lisätä toksisuutta: suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, tiatsididiureetit, sulfonamidit, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, suun kautta otettavat

ehkäisyvalmisteet, amidopyriinijohdannaiset, doksorubisiini, p-aminobentsoiinihappo, jotkin antibiootit (kuten penisilliini [esim. amoksisilliini], tetrasykliinit, kloramfenikoli).

Toksisuus saattaa myös lisääntyä, kun pieniannoksiseen metotreksaattiin yhdistetään tulehduskipulääkkeitä tai salisylaatteja. Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa munuaisvaurion.

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu pienentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä on suurentunut tai pysynyt pitempään mahdollisesti toksisella tasolla. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa näitä kahta lääkettä samanaikaisesti.

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

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

Prokarbatsiinin anto suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana suurentaa munuaistoiminnan heikkenemisen riskiä. Metotreksaatin puhdistuman hidastuminen on otettava huomioon yhteiskäytössä muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden kanssa.

Yhteisvaikutukset, jotka voivat pienentää metotreksaattipitoisuutta

Entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni) samanaikainen käyttö voi vähentää metotreksaatin altistusta ja heikentää sen hoitovastetta. Jos näitä käytetään samanaikaisesti, on harkittava metotreksaattiannoksen muuttamista. Seerumin metotreksaattipitoisuuden seurannasta voi olla hyötyä.

Kolestyramiini keskeyttää enterohepaattisen kierron ja voi siten suurentaa metotreksaatin eliminaatiota muuta kautta kuin munuaisteitse. Jos kolestyramiinin antoa ei voida välttää, kolestyramiini- ja metotreksaattiannokset on annettava mahdollisimman erillään toisistaan.

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

Metotreksaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

On huomattava, että metotreksaatilla on farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia 5-fluorourasiilin kanssa (5-fluorourasiilin puoliintumisaika pitenee). Jos samanaikainen anto on tarpeen, potilasta on seurattava 5-fluorourasiilin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista on harkittava tarpeen mukaan.

Teofylliini ja kofeiini

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista pitää välttää metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin ja metyyliksantiinien mahdollinen yhteisvaikutus adenosiniireseptoreissa voi heikentää metotreksaatin tehoa.

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

Infektioriski ja rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen anto samanaikaisesti sytostaatteja saavalle potilaalle voi aiheuttaa vaikeita ja kuolemaan johtavia infektioita (ks. kohta 4.3). Koska metotreksaatti voi vaikuttaa immuunijärjestelmään, se voi vääristää rokotus- ja tutkimustuloksia (immunologiset toimenpiteet immuunireaktion selvittämiseksi). Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava metotreksaatin ja immunomoduloivien lääkevalmisteiden yhdistelmäkäytössä etenkin ortopedisen kirurgian yhteydessä suuren infektioalttiuden vuoksi.

Sädehoito

Sädehoito metotreksaatin käytön aikana voi suurentaa pehmytkudos- tai luunekroosin riskiä (ks. kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

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. ehkäisytauan 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 käyttöaiheissa, jotka eivät ole onkologisia (ks. kohta 4.3). 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 metotreksaatilla on havaittu lisääntymistoksisuutta 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 oleva suurempi, etenkin syöpätautien käyttöaiheissa yleisesti käytetyillä annoksilla.

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

Onkologisissa käyttöaiheissa metotreksaattia ei saa antaa raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoidon hyötyjä on verrattava tapauskohtaisesti mahdolliseen sikiöön kohdistuvaan riskiin. Jos metotreksaattia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi ottaessaan metotreksaattia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta riskistä.

Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imeväisikäisissä, joten hoito on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on näin ollen lopetettava ennen hoitoa.

Hedelmällisyys

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

Metotreksaattihoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja huimausta, joilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat annoksen suuruudesta, antotiheydestä, antotavasta ja altistusajasta.

Antineoplastisessa hoidossa myelosuppressio ja mukosiitti ovat metotreksaatin annosta rajoittavia toksisia vaikutuksia. Näiden reaktioiden vaikeusaste riippuu metotreksaatin annoksesta, antotavasta ja annon kestosta. Mukosiitti ilmenee yleensä noin 3–7 päivän kuluttua metotreksaatin annosta, ja tästä muutamaa päivää myöhemmin ilmenee leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Jos potilaan eliminaatiomekanismit ovat kunnossa, myelosuppressio ja mukosiitti korjaantuvat yleensä 14–28 päivässä.

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat myelosuppressio, keuhkotoksisuus, maksatoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Metotreksaatilla yleisimmin (hyvin yleisiä) havaittuja haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan häiriöt (esim. suutulehdus, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, ruokahaluttomuus) ja maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], bilirubiini, alkalinen fosfataasi). Muita usein (yleisiä) esiintyviä haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombosytopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalialveoliitti/pneumoniitti, johon liittyy usein eosinofiliaa, suun haavaumia, ripulia, eksanteemaa, eryteemaa ja kutinaa.

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste määräytyvät metotreksaatin annostuksen ja antotiheyden mukaan. Koska vaikeita haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, on välttämätöntä, että hoitava lääkäri seuraa potilaita tiiviisti (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Infektiot	Opportunistiset infektiot	<i>Herpes zoster</i> Sepsis Inaktiivisen kroonisen infektion uudelleenaktivoituminen	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -keuhkokuume	Kuolemaan johtava sepsis
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lymfooma ¹			
Veri ja imukudos		Leukopenia Trombosytopenia Anemia	Luuydindepressio Pansytopenia Agranulosytoosi Hematopoieettiset sairaudet	Megaloblastianemia	Hypogammaglobulinemia Aplastinen anemia lymfoproliferatiivinen sairaus neutropenia lymfoadenopatia	Eosinofilia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppinen reaktio, allergiset reaktiot Anafylaktinen sokki		Immunsuppressio	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Diabetes mellitus			
Psyykkiset häiriöt			Masennus Sekavuus	Mielialan vaihtelu	Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky Huimaus Väsytys Uneliaisuus	Konvulsiot Kierto huimaus	Hemipareesi Pareesi	Aivoedeema Akuutti aseptinen meningiitti, johon liittyy meningismi (paralyysi, oksentelu) Ärtyneisyys Dysartria Afasia Letargia Ohimenevä lievä kognitiivinen toimintahäiriö Dysartria Epätavalliset kallon tuntemukset Kipu, lihasteikkous Parestesia/hypoestesia Makuuainmuutokset (metallinen maku)	Enkefalopatia / Leukoencefalopatia
Silmät				Vaikkeat näköhäiriöt	Sidekalvotulehdus Heikentynyt näkökyky Verkkokalvosairaus	
Sydän				Sydänpussin nestekertymä Perikardiitti Sydäntamponaatio		
Verisuonisto			Nenäverenvuoto	Hypotensio Tromboembolia	Vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaaliveliitti/-pneumoniitti (voi olla kuolemaan johtava)	Interstitiaalinen fibroosi	Hengityshalvaus Hengenahdistus Nielutulehdus ² Keuhkoastma	Krooninen interstitiaalinen obstruktiivinen keuhkosairaus Keuhkopussin-tulehdus Kuiva yskä Pleuraeffuusio	Alveoliitti Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto ³
Ruoansulatuselimi- stö ⁴	Suutulehdus Anoreksia Pahoinvointi Oksentelu Dyspepsia Vatsakipu	Suun haavaumat Ripuli	Ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto	Haimatulehdus Gingiviitti Enteriitti Meleena	Toksinen megakoolon Verioksentukset	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Maksa ja sappi	Suurentunut alkalinen fosfataasi ja bilirubiini Kohonneet transaminaasi pitoisuudet (ALAT, ASAT)		Maksakirroosi, fibroosi ja maksan rasvoittuminen Pienentynyt seerumin albumiini	Maksatoksisuus Akuutti hepatiitti	Kroonisen maksatulehduksen uudelleen aktivoituminen Maksan vajaatoiminta	
Iho ja ihonalainen kudosis		Punoittava ihottuma Eksanteema Kutina Alopesia	Allerginen vaskuliitti Herpeksen kaltaiset iho-oireet Stevens–Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Reumakyhmyjen lisääntyminen Ihon pigmentaation lisääntyminen Haavojen paranemisen hidastuminen	Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen Valoyliherkkyys Akne Petekia Depigmentaatio Urtikaria Eryteema multiforme Kivulias psoriaasi-ihottuman vaurio Ihon haavaumat Onykolyysi	Akuutti paronykia Telangiektasiat Furunkuloosi Mustelmat Hikirauhas-tulehdus	Ihon kesiminen / eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Osteoporoosi Nivelkipu Lihaskipu	Rasitusmurtuma		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva)
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsamishäiriöt, virtsarakon tulehdus ja haavautuminen (mahdollisesti hematuria) Munuaisten vajaatoiminta Nefropatia	Oliguria Anuria Elektrolyyttihäiriöt	Dysuria Atsotemia Kystiitti Hematuria Proteinuria	
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen tulehdus ja haavaumat	Impotenssi Kuukautishäiriöt	Libidon heikkeneminen Viallisten munatai siittiösolujen muodostuminen Ohimenevä oligospermia, hedelmättömyys Emätinerite Emätinvuoto Gynekomastia	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Vilunväristykset		Kuume	Astenia Turvotus
Vammat ja myrkytykset						Toksisten reaktioiden (pehmytkudosnekroosi, osteonekroosi) suurentunut riski sädehoidon aikana Altistuminen ultravioletisäteilylle metotreksaattihoidon aikana voi pahentaa psoriaasi-ihottumaa.

¹ Voi olla palautuva (ks. kohta 4.4).

² Ks. kohta 4.4.

³ On raportoitu käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja niihin liittyvissä käyttöaiheissa

⁴ Mahalaukkuun ja suolistoon liittyvät vakavat haittavaikutukset vaativat usein annoksen pienentämistä. Haavainen suutulehdus ja ripuli vaativat metotreksaattihoidon keskeyttämisen, koska vaarana voi olla haavainen suolitulehdus ja hengenvaarallinen suolen perforaatio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä verenmuodostukseen ja ruuansulatukseen. Oireita ovat leukopenia, trombosytopenia, anaemia, pansytopenia, neutropenia, luuydindepressio, mukosiitti, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu sekä ruuansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto. Joillakin potilailla yliannostus ei aiheuta oireita.

Sepsiksestä, septisestä sokista, munuaisten vajaatoiminnasta ja aplastisesta anemiasta johtuvia kuolemia on raportoitu.

Yliannostustapauksia on saatu ilmoituksia; joskus ne ovat johtaneet kuolemaan, kun suun kautta otettava metotreksaatti on otettu virheellisesti kerran päivässä eikä kerran viikossa. Näissä tapauksissa yleisesti ilmoitettuja oireita ovat olleet hematologiset ja maha-suolikanavan reaktiot.

Hoito:

Kalsiumfolinaatti on spesifinen metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia neutraloiva vasta-aine. Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa on annettava tunnin kuluessa metotreksaatin yliannoksen suuruinen tai sitä suurempi annos kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen. Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu on oleellista kalsiumfolinaatin oikean annoksen ja hoidon keston määrittämisessä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX03

Metotreksaatti (4-amino-10-metyylifoolihappo) on foolihappoantagonisti, joka estää foolihapon pelkistymistä ja kudosten solujen lisääntymistä. Metotreksaatti pääsee soluun pelkistyneiden folaattien aktiivisen kuljetusmekanismin kautta. Folyylipolyglutamylaattientsyymi aiheuttaman metotreksaatin polyglutamaation ansiosta lääkeaineen sytotoksinen vaikutusaika solussa pitenee. Metotreksaatti on faasispesifinen aine, jonka pääasiallinen vaikutus kohdistuu solujakautumisen S-vaiheeseen. Se vaikuttaa yleensä tehokkaimmin aktiivisesti lisääntyviin kudoksiin, kuten esimerkiksi pahanlaatuisiin soluihin, luuytimeen, sikiösoluihin, ihon epiteeliin, suun ja suolen limakalvoihin sekä virtsarakon soluihin. Pahanlaatuisten solujen proliferaatio on suurempaa kuin useimpien normaalien solujen, ja niin ollen metotreksaatti voi hidastaa pahanlaatuisten solujen lisääntymistä aiheuttamatta kuitenkaan peruuttamatonta vahinkoa normaalille kudokselle.

Kalsiumfolinaatti on foliinihappo, jota käytetään suojaamaan normaaleja soluja metotreksaatin toksisilta vaikutuksilta. Kalsiumfolinaatti pääsee soluun spesifisen kuljetusmekanismin kautta, muuttuu solussa aktiiviseksi folaateiksi ja kumoaa metotreksaatin aiheuttaman DNA:n ja RNA:n prekursorisynteesin eston.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun metotreksaatin vaikutus riippuu annoksen suuruudesta. Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Yleensä 30 mg/m² tai pienempi metotreksaattiannos imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Suun kautta annetun metotreksaatin hyötyosuus on suuri (80–100 %), kun annos on 30 mg/m² tai pienempi. Imeytyminen muuttuu epälineaariseksi annoksilla, jotka ovat suurempia kuin 30 mg/m², ja 80 mg/m² ylittävien annosten imeytyminen on epätäydellistä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Noin 10 % metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksassa. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

Eliminaatio

Metotreksaatti erittyy pääasiassa muuttumattomana ensisijaisesti munuaisten kautta glomerulussuodatuksen avulla ja aktiivisesti erittymällä proksimaalisissa tubuluksissa.

Metotreksaatista noin 5–20 % ja 7-hydroksimetotreksaatista 1–5 % eliminoituu sapen kautta.

Enterohepaattinen verenkierto on huomattava.

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 6–7 tuntia, mutta se vaihtelee suuresti (3–17 tuntia).

Puoliintumisaika voi pitkittyä 4-kertaiseksi normaalista potilailla, joilla on myös kolmas jakautumistila (pleuraeffuusio, askites).

Erityiset potilasryhmät

Eliminoituminen on huomattavasti hitaampaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäkestoiset toksisuustutkimukset hiirillä, rotilla ja koirilla osoittivat toksisia vaikutuksia, kuten mahasuolikanavan vaurioita, myelosuppressiota ja maksatoksisuutta. Eläinkokeissa on osoitettu, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja on alkio- ja sikiötoksinen. Teratogeenisiä vaikutuksia on osoitettu neljässä eläinlajissa (rotat, hiiret, kaniinit, kissat). Rhesus-apinoilla epämuodostumia ei todettu. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. On olemassa näyttöä siitä, että metotreksaatti aiheuttaisi kromosomivaurioita eläinsoluissa ja ihmisen luuydinsoluissa, mutta näiden löydösten kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Jyrsijöillä tehdyt karsinogeenisyystutkimukset eivät ole osoittaneet, että kasvainten esiintyvyys lisääntyisi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä tablettipurkki/läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen suljin joko lapsiturvallisella mekanismilla tai ilman lapsiturvamekanismia.

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 ja 100 tablettia.

10 mg: 10, 15, 25, 50 ja 100 tablettia.

PVC/Al-läpipainopakkaus.

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 ja 120 tablettia.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytotoksisten aineiden turvalliseen käsittelyyn tulee olla asianmukaiset prosessit. Kädet on pestävä aina ennen metotreksaattiannoksen antoa ja sen jälkeen. Metotreksaattitabletteja käsiteltäessä on käytettävä kertakäyttöhanskoja. Jos mahdollista, raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten on vältettävä metotreksaattitablettien käsittelyä.

Kosketusta lääkkeen ja ihon tai limakalvojen välillä on vältettävä. Jos metotreksaatti koskettaa ihoa tai limakalvoja, alue on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä.

Vanhempia, potilasta hoitavia henkilöitä ja potilaita on kehoitettava säilyttämään metotreksaattivalmiste poissa lasten ulottuvilta, mieluiten lukitussa kaapissa.

Lapsen vahingossa suun kautta nauttima lääke voi johtaa kuolemaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 33577

10 mg: 33578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.7.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trexan 2,5 mg tabletter

Trexan 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trexan 2,5 mg tabletter

En tablett innehåller metotrexatdinatrium motsvarande 2,5 mg metotrexat (vattenfri).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 77,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Trexan 10 mg tabletter

En tablett innehåller metotrexatdinatrium motsvarande 10 mg metotrexat (vattenfri).

Hjälpämne(n) med känd effekt: 311,2 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Trexan 2,5 mg tabletter:

Gul, rund, odragerad platt tablett, med brytskåra och märkt med ORN 57 på den ena sidan, diameter 6 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Trexan 10 mg tabletter:

Gul, kapselformad, konvex, odragerad tablett, märkt med ORN 59 på den ena sidan och brytskåra på den andra sidan, längd 14 mm och bredd 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Antireumatikum:* Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- *Antipsoriatikum:* Svår terapiresistent handikappande psoriasis, som inte svarar adekvat på andra terapiformer såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider, samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.
- *Cytostatikum:* Underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Viktig varning avseende dosering av Trexan (metotrexat):

Vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis eller svår psoriasisartrit får Trexan (metotrexat) **endast tas en gång i veckan**. Felaktig dosering av Trexan (metotrexat) kan leda till allvarliga biverkningar som kan ha dödlig utgång. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Förskrivaren ska säkerställa att patienten alternativt vårdgivaren kan följa en regim med administrering en gång i veckan.

Det måste tydligt förklaras för patienten att metotrexat **endast ska tas en gång per vecka** vid behandling av reumatiska sjukdomar, psoriasis eller svår psoriasisartrit. Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

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

Reumatoid artrit

Vanlig dos är 7,5–15 mg en gång per vecka. Dosen kan justeras gradvis för att uppnå ett optimalt svar, men en total veckodos på 25 mg ska inte överskridas. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till signifikant ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Dosen ska sedan sänkas till lägsta möjliga effektiva dos vilket i de flesta fall uppnås inom 6 veckor.

Psoriasis

Det rekommenderas att patienten ges en testdos på 2,5–5 mg före behandlingen påbörjas för att utesluta oväntade toxiska effekter. Om lämpliga laborietester är normala efter en vecka kan behandlingen påbörjas. Vanlig dos är 7,5–15 mg en gång per vecka. Om nödvändigt kan den totala veckodosen ökas upp till 25 mg. Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till signifikant ökad toxicitet, särskilt benmargssuppression. Dosen ska därefter sänkas till den lägsta effektiva dosen i enlighet med terapeutiskt svar, vilket i de flesta fall uppnås inom 4 till 8 veckor.

Patienten ska informeras om riskerna som finns och läkaren ska vara särskilt uppmärksam på förekomst av levertoxicitet genom att utföra leverfunktionstester före behandlingen med metotrexat påbörjas, och upprepa dessa under behandlingen som beskrivet i avsnitt 4.4 under ”Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder”. Målet med behandlingen ska vara att sänka dosen till lägsta möjliga med den längsta möjliga viloperioden. Användningen av metotrexat kan tillåta tillbakagång till konventionell topikal behandling vilket ska främjas.

Cytostatikum

Dosering vid akut lymfatisk leukemi

Låga doser metotrexat används som underhållsbehandling vid ALL hos barn som är 3 år och äldre, ungdomar och vuxna i komplicerade behandlingsprotokoll där det kombineras med andra cytostatika. Behandling ska följa aktuella terapiprotokoll.

Allmänt accepterade engångsdoser ligger mellan 20 och 40 mg/m² kroppsytan och ges vanligtvis en gång i veckan.

Om metotrexat ges i kombination med cytostatika ska doseringen bestämmas utifrån eventuell samtidig toxicitet av andra läkemedel.

Högre doser ska ges parenteralt.

Pediatrik population

Metotrexat ska ges med försiktighet till pediatrika patienter. Behandlingen ska följa gällande officiella behandlingsprotokoll för barn. Dosen baseras i allmänhet på patientens kroppsytta och underhållsbehandling ska betraktas som långtidsbehandling.

Användning hos barn under 3 år rekommenderas inte eftersom det inte finns tillräcklig effekt- och säkerhetsdata för denna population (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Användning hos äldre

Metotrexat ska användas med stor försiktighet hos äldre patienter, en dosreduktion ska övervägas eftersom både lever- och njurfunktion och folsyradepåer minskar med ökande ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). Dosen bör justeras enligt följande:

Doseringsrekommendationer

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, särskilt om den är orsakad av alkohol. Metotrexat är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3 och 4.4.

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

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara 4 gånger längre än normalt hos patienter med ett tredje distributionsutrymme kan en dosreduktion krävas och i vissa fall kan metotrexatbehandlingen behöva avbrytas (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Observera

Vid övergång från oral till parenteral administrering kan dosen behöva minskas på grund av den varierande biotillgängligheten av metotrexat efter oral administrering.

Tillskott av folsyra eller folinsyra kan övervägas enligt gällande riktlinjer för behandling.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Signifikant försämrad leverfunktion
- Alkoholism
- Signifikant försämrad njurfunktion
- Befintlig blod dyskrasi, såsom benmärgsdepression, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- Svåra akuta eller kroniska infektioner och immunbristsyndrom
- Stomatit, sår i munhålan och kända aktiva gastrointestinala sårjukdomar
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Under metotrexatbehandling får inte samtidig vaccination med levande vaccin utföras.

Dessutom för icke-onkologiska indikationer

- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Dosering vid behandling av reumatoid artrit, psoriasis eller svår psoriasisartrit:

Patienterna ska informeras tydligt att vid behandling av reumatoid artrit, psoriasis eller svår psoriasisartrit ska läkemedlet administreras endast en gång i veckan.

Förskrivande läkare ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Förskrivande läkare ska försäkra sig om att patienterna förstår att metotrexat-tabletter endast ska tas en gång i veckan.

Patienterna ska informeras om vikten av att ta läkemedlet en gång i veckan.

Varningar

Metotrexat ska bara förskrivas av läkare med erfarenhet av antimetabolisk kemoterapi.

Samtidig administrering med hepatotoxiska och hemotoxiska DMARDs (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, t ex leflunomid) rekommenderas inte.

På grund av risken för livshotande eller svåra toxiska reaktioner, ska patienten informeras om riskerna och hållas under konstant övervakning av läkaren. Patienter måste följas upp på ett lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snart som möjligt.

Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter genomgången strålningsbehandling (särskilt av bäckenet), vid försämrad funktion hos det hematopoetiska systemet (t.ex. efter tidigare behandling med strålning eller cytostatika), vid nedsatt allmäntillstånd samt vid hög ålder eller hos mycket små barn.

På grund av risken för svårt toxiska reaktioner eller till och med reaktioner med dödlig utgång, ska patienten informeras utförligt av behandlande läkare om de risker som finns (samt tidiga tecken och symtom på toxicitet) och rekommenderade säkerhetsåtgärder. Patienterna ska informeras om att läkaren omedelbart måste informeras om symtom på överdosering uppkommer och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (med regelbundna laborietester).

Doser överstigande 20 mg per vecka kan leda till påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

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

Metotrexat ska endast ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med signifikant leversjukdom, i synnerhet om denna är/var alkoholrelaterad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter behandlingsutsättning. Därtill påverkar metotrexat

spermatogenesisen och oogenesisen under administreringen och kan orsaka nedsatt fertilitet – dock så att effekterna kan vara reversibla vid utsatt behandling.

Teratogenicitet–reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar 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 Trexan används. Vid behandling av kvinnor i sexuell mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling inleds eller återupptas efter en återhämtningsperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, toraxröntgen och njurfunktionstester. Om kliniskt indicerat ska tuberkulos och hepatit B och C uteslutas.

Under behandling

Testerna nedan måste utföras en gång i veckan de första två veckorna, därefter varannan vecka i en månad, därefter beroende på leukocyttal och patientens stabilitet, minst en gång i månaden under de följande sex månaderna och därefter minst var tredje månad.

Tätare kontroller ska övervägas om dosen ökas. I synnerhet ska äldre patienter undersökas med korta intervall för upptäckt av tidiga tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2).

- Undersökning av munhåla och svalg avseende slemhinneförändringar.
- Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter. Suppression av det hematopoetiska systemet, orsakad av metotrexat, kan inträffa plötsligt och vid till synes säkra doser. Vid allvarlig sänkning av antalet leukocyter eller trombocyter ska behandlingen omedelbart avbrytas och lämplig stödjande behandling sättas in. Patienterna ska uppmanas att rapportera alla tecken och symtom som kan tyda på infektion till sin läkare. Patienter som samtidigt tar hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska följas upp noga med avseende på blodkroppsräkning och trombocyter.
- Leverfunktionstester – särskild uppmärksamhet ska ägnas tecken på levertoxicitet. Behandling ska inte sättas in, och pågående behandling ska avbrytas, vid tecken på ihållande eller signifikant onormal leverfunktion i tester, andra icke-invasiva utredningar av leverfibros eller leverbiopsier.

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

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

leversjukdom i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

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

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

- Njurfunktionen ska kontrolleras genom njurfunktionstester och urinanalyser. Om serumkreatininvärdena är förhöjda ska dosen reduceras. Om kreatininclearance understiger 30 ml/min ska behandling med metotrexat inte sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Metotrexatbehandling med måttligt höga och höga doser ska inte sättas in om pH i urin understiger 7,0. Alkalisering av urinen måste testas genom upprepade pH-prover (värden högre eller lika med 6,8) under minst de första 24 timmarna efter att administreringen av metotrexat har inletts.

- Undersökning av andningsvägarna – patienterna måste följas upp avseende symtom på nedsatt lungfunktion och lungfunktionstester ska utföras vid behov. Lungrelaterade symtom (särskilt en torr, icke-produktiv hosta) eller icke-specifik pneumoni som debuterar under behandlingen med metotrexat kan vara tecken på potentiellt farliga skador och föranleda behandlingsavbrott och noggranna kontroller. Även om den kliniska bilden är skiftande har patienter med metotrexatorsakad lungsjukdom ofta feber, hosta, dyspné eller hypoxemi. Toraxröntgen måste utföras för att utesluta infektion. Akut eller kronisk interstitiell pneumoni, ofta i samband med blodeosinofili, kan inträffa och dödsfall har rapporterats. Patienterna ska informeras om riskerna för pneumoni och uppmanas att kontakta läkare omedelbart vid 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.

Metotrexat ska sättas ut hos patienter med lungsymtom och omedelbar utredning (inklusive toraxröntgen) ska utföras för att utesluta infektion och tumörer. Om metotrexatorsakad lungsjukdom misstänks ska behandling med kortikosteroider sättas in och behandlingen med metotrexat ska inte återupptas.

Lungsymtom kräver en snabb diagnos och behandlingen med metotrexat ska avbrytas. Metotrexatorsakade lungsjukdomar som pneumoni kan inträffa akut och när som helst under behandlingen, de är inte alltid helt reversibla och har redan observerats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg per vecka).

Opportunistiska infektioner kan inträffa under behandling med metotrexat, såsom *Pneumocystis* - pneumoni, som kan ha dödlig utgång. Om en patient får lungsymtom ska möjligheten av *Pneumocystis*-pneumoni beaktas.

Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt lungfunktion.

Särskild försiktighet krävs också vid förekomst av inaktiva kroniska infektioner (t.ex. *herpes zoster*, tuberkulos, hepatit B eller C) eftersom dessa infektioner eventuellt kan aktiveras.

Nedsatt njurfunktion och patienter med risk för nedsatt njurfunktion

Eftersom metotrexat främst elimineras via njurarna förväntas koncentrationerna öka vid nedsatt njurfunktion, vilket i sin tur kan leda till allvarliga biverkningar.

Om det finns risk för nedsatt njurfunktion (t.ex. hos äldre personer), ska kontroller göras med tätare intervall. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID), eller potentiellt kan hämma hematopoesen (se avsnitt 4.5).

Om riskfaktorer som försämrad njurfunktion föreligger, även lindrig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas inte samtidig administrering av NSAID-preparat. Dehydrering kan också förstärka den toxiska effekten av metotrexat. (Se kontroll av njurfunktionen).

Immunsystemet

På grund av effekterna på immunsystemet kan metotrexat försämra responsen på vaccinationer och påverka resultaten av immunologiska tester. Vaccination med levande vacciner ska inte utföras under metotrexatbehandling.

Maligna lymfom

Maligna lymfom kan inträffa hos patienter som får låga doser metotrexat. I dessa fall måste behandlingen avbrytas. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytostatikabehandling sättas in.

Pleuraugjutning eller ascites

Pleuraugjutning och ascites ska dräneras innan metotrexatbehandling inleds (se avsnitt 4.2).

Tillstånd som medför dehydrering såsom kräkningar, diarré eller stomatit

Tillstånd som medför dehydrering som t.ex. kräkningar, diarré eller stomatit, kan öka toxiciteten på grund av förhöjda halter av den aktiva substansen. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

Det är viktigt att konstatera en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstarten, annars kan irreversibel toxicitet av metotrexat uppstå.

Diarré och ulcerös stomatit kan vara tecken på toxiska effekter och kräver behandlingsavbrott, annars kan hemorragisk enterit och dödsfall på grund av tarmperforation inträffa. I händelse av hematemes, svartfärgad avföring eller blod i avföringen måste behandlingen avbrytas.

Tillskott av folsyra

Vid akuta toxiska reaktioner av metotrexat kan patienten behöva behandling med folsyra. Hos patienter med reumatoid artrit eller psoriasis kan tillskott av folsyra eller folinsyra minska de toxiska effekterna av metotrexat, såsom gastrointestinala symtom, stomatit, alopeci och förhöjda leverenzymvärden.

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

Vitamintillskott

Vitaminpreparat och andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller derivat av dessa kan minska effekten av metotrexat (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Dermatit och solskador

Strålningsinducerad dermatit och solskador kan återkomma under metotrexatbehandling ("recall"-reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Hudtoxicitet

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

Encefalopati/leukoencefalopati

Eftersom fall av encefalopati/leukoencefalopati har inträffat hos cancerpatienter som behandlas med metotrexat, kan detta inte uteslutas hos patienter som behandlas för andra indikationer än cancer.

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.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hepatotoxiska läkemedel

På grund av metotrexats potentiellt hepatotoxiska effekter så bör ytterligare hepatotoxiska läkemedel inte tas under behandlingen med metotrexat. Om samtidig användning inte kan undvikas ska patienter följas upp noggrant för tecken och symptom på levertoxicitet, inklusive tätare uppföljning av leverenzymmer. Intag av alkohol ska undvikas eller minimeras (se avsnitt 4.4.).

Potentiellt hepatotoxiska läkemedel inkluderar t.ex. retinoider (t.ex. acitretin, etrenitat), azatioprin och leflunomid.

Hematotoxiska läkemedel

Hematotoxiska läkemedel bör inte tas under behandlingen med metotrexat. Om samtidig användning inte kan undvikas ska patienterna följas upp noggrant för tecken och symptom på hematotoxicitet, inklusive noggrann uppföljning av blodkropps- och trombocytantal (se avsnitt 4.4.).

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

Vid fall av (för-)behandling med läkemedel som kan ha allvarliga biverkningar på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin), ska man vara uppmärksam på möjligheten för uttalad nedsatt blodbildning.

Samtidig administrering av folatantagonister, såsom trimetoprim/sulfametoxazol, har i sällsynta fall rapporterats orsaka en akut megaloblastisk pancytopeni.

Läkemedel som påverkar folatnivåerna och folsyrainnehållande vitaminpreparat

Samtidig behandling med läkemedel som orsakar folsyrabrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan leda till ökad toxicitet av metotrexat. Särskild försiktighet måste därför iakttas hos patienter med befintlig folsyrabrist.

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

Kombinationen av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat genom att sulfasalazin hämmar folsyrasyntesen. Detta kan medföra en ökad risk för biverkningar, även om detta i flera studier endast observerats hos enstaka patienter.

Vitaminpreparat eller andra produkter som innehåller folsyra, folinsyra eller deras derivat kan minska effekten av metotrexat (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

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

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktioner som kan öka metotrexatnivåerna

Regelbunden kontroll av patienter är nödvändig särskilt då stora metotrexatdoser administreras samtidigt med läkemedel som reducerar proteinbindningen av metotrexat, eliminationen av metotrexat eller som kan orsaka skador på njurarna. Om samtidig administrering inte kan undvikas, överväg dosjustering av metotrexat. Kontroll av serumnivåerna av metotrexat kan vara användbart.

Probenecid och svaga organiska syror, såsom loopdiuretika och pyrazoler (fenylbutazon) kan minska eliminationen av metotrexat och högre serumkoncentrationer kan antas ge upphov till högre hematologisk toxicitet.

Metotrexat är plasmaproteinbundet och vissa läkemedel såsom orala blodsockersänkande medel, tiaziddiuretika, sulfonamider, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, amidopyrinderivat, doxorubicin, p-aminobensoesyra, vissa antibiotika såsom penicillin (t.ex. amoxicillin), tetracykliner, kloramfenikol kan minska denna bindning, vilket kan leda till ökad toxicitet vid samtidig användning.

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

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

Samtidig administrering av protonpumpshämmare som omeprazol eller pantoprazol kan leda till interaktioner: Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal utsöndring av metotrexat. I kombination med pantoprazol har inhibering av den renala utsöndringen av metaboliten 7-hydroximetotrexat med myalgi och frossa som följd, rapporterats i ett fall.

Penicillin (t.ex. amoxicillin), glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renalt clearance av metotrexat och leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat, åtföljt av hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

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

Kombinationer som kan minska metotrexatnivåerna

Samtidig användning av enzyminducerande antikonvulsiva (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) kan minska metotrexatexponeringen och hämma dess terapeutiska effekt. Vid samtidig användning ska dosjustering av metotrexat övervägas. Kontroll av serumnivåerna av metotrexat kan vara lämpligt.

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

Orala antibiotika, som tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan störa den enterohepatiska cirkulationen av metotrexat, genom att hämma den intestinala floran eller hämma den bakteriella metabolismen.

Metotrexats effekt på andra läkemedel

Metotrexat ökar nivåerna av merkaptopurin. Kombinationen av metotrexat och merkaptopurin kan därför kräva dosjustering.

Man ska vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat och 5-fluorouracil (ökad $t_{1/2}$ för 5-fluorouracil). Om samtidig administrering är nödvändig ska patienten övervakas med avseende på 5-fluorouraciltoxicitet och dosjustering ska övervägas om nödvändigt.

Teofyllin och koffein

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, drycker med tillsatt koffein, svart te) ska undvikas vid samtidig behandling med metotrexat eftersom effekten av metotrexat kan minska genom den möjliga interaktionen mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

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

Infektionsrisk och vaccinationer

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

Särskilt vid ortopedisk kirurgi, där infektionsrisken är hög, måste kombinationsbehandling med metotrexat och immunmodulerande läkemedel ske med försiktighet.

Strålbehandling

Strålbehandling samtidigt som metotrexat används kan öka risken för mjukdels- eller bennekros (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor / preventivmetoder för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida under behandling med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandlingen med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Före behandlingsstart måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män

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

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

Graviditet

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

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

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

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

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexat-exponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas, särskilt vid doser som vanligtvis används 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 utsöndras i bröstmjölk och kan orsaka toxicitet hos ammande barn. Därför är behandling kontraindicerat under amningsperioden (se avsnitt 4.3). Amning ska därför avbrytas före behandlingen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbningsar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling. Metotrexat kan vara genotoxiskt vid högre doser, och kvinnor som planerar att bli gravida bör vid onkologiska indikationer vända sig till ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt före behandlingen, medan män bör söka råd om möjligheten till spermakonservering före behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symtom på centrala nervsystemet, såsom trötthet och yrsel, kan uppstå under behandling med metotrexat vilket kan ha mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I allmänhet är frekvens och allvarlighetsgrad på biverkningarna beroende av dos, doseringsfrekvens, administreringsätt samt exponeringens varaktighet.

Vid cancerbehandling är myelosuppression och mukositet de vanligaste dosbegränsande toxiska effekterna av metotrexat. Svårighetsgraden på dessa reaktioner beror på dos, doseringsmetod och behandlingens varaktighet. Mukositet uppträder generellt 3 till 7 dagar efter att behandlingen med metotrexat har startat, leukopeni och trombocytopeni ett par dagar senare. Hos patienter med normala elimineringsmekanismer är myelosuppression och mukositet generellt reversibla inom 14 till 28 dagar.

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

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

Biverkningarnas förekomst och svårighetsgrad beror på dosen metotrexat och administreringsfrekvensen. Eftersom allvarliga biverkningar kan uppkomma även vid låga doser måste dock behandlande läkare följa upp patienterna noga (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Frekvenser för biverkningarna klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektioner	Opportunistiska infektioner	<i>Herpes Zoster</i> Sepsis Reaktivering av inaktiv kronisk infektion	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumoni	Dödlig sepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Lymfom ¹			
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni Trombocytopeni Anemi	Benmärgs-depression Pancytopeni Agranulocytos Hematopoetiska störningar	Megaloblastisk anemi	Hypogammaglobulinemi Aplastisk anemi Lymfoproliferativa störningar Neutropeni Lymfadenopati	Eosinofili
Immunsystemet			Reaktioner av anafylaktisk typ Allergiska reaktioner Anafylaktisk chock		Immunsuppression	
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Psykiska störningar			Depression Förvirring	Humörsvängningar	Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel Trötthet Dåsighet	Konvulsioner Vertigo	Hemipares Pares	Cerebralt ödem Akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar) Irritation Dysartri Afas Letargi Övergående subtil kognitiv	Encefalopati/ Leukoencefalopati

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					dysfunktion Dysartri Ovanliga kraniella förmimelser Smärta, muskulär asteni Parestesi/hypestes Smakförändringar (metallsmak)	
Ögon				Svåra synstörningar	Konjunktivit Synnedsättning Retinopati	
Hjärtat				Perikardiell effusion Perikardit Perikardiell tamponad		
Blodkärl			Näsblod	Hypotension Tromboembolism	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell alveolit/pneumonit (kan vara fatal)	Interstitiell lungfibros	Respiratorisk paralyt Dyspné Faryngit ² Bronkialastma	Kronisk interstitiell obstruktiv lungsjukdom Pleurit Torrhosta Pleural effusion	Alveolit Pulmonell alveolär blödning ³
Magtarmkanalen ⁴	Stomatit Anorexi Illamående Kräkning Dyspepsi Buksmärtor	Orala sår Diarré	Gastrointestinala sår och blödningar	Pankreatit Gingivit Enterit Melena	Toxisk megakolon Hematemes	
Lever och gallvägar	Förhöjt alkaliskt fosfat och bilirubin Förhöjda transaminas-koncentrationer (ALAT, ASAT)		Cirrhos Fibros och fettdegeneration i levern Sänkt serumalbumin	Levertoxicitet Akut hepatit	Reaktivering av kronisk hepatit Leversvikt	
Hud och subkutan vävnad		Erytematösa utslag Exantem Klåda Alopeci	Allergisk vaskulit Herpesliknande utslag på huden Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys	Ökade pigmentförändringar på naglarna Ljuskänslighet Akne Petekier Depigmentering	Akut paronyki Teleangiektasier Furunkulos Ekkymos Hidradenit	Hudexfoliation/exfoliativ dermatit

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			Ökning av reumatiska knutor Ökad hudpigmentering Försämrad sårhäkning	Urtikaria Erythema multiforme Smärtsamma lesioner av psoriasisplack Sår i huden Onykolys		
Muskuloskeletal systemet och bindväv			Osteoporos Artralgi Myalgi	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar			Störd miktion Inflammation och ulceration i urinblåsan (eventuellt med hematuri) Njursvikt Nefropati	Oligouri Anuri Elektrolytstörningar	Dysuri Azotemi Cystit Hematuri Proteinuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal inflammation och ulceration	Impotens Menstruationsrubbingar	Förlust av libido Defekt oogenes eller spermatogenes Övergående oligospermi, infertilitet Vaginala flytningar Vaginala blödningar Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Frossa		Feber	Asteni Ödem
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer						Ökad risk för toxiska reaktioner (mjukvävnadsnekros och osteonekros) vid strålbehandling Psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig exponering för metotrexat och ultraviolett

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
						strålning.

¹ Kan vara reversibelt (se avsnitt 4.4)

² Se avsnitt 4.4

³ Har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och sammanhörande indikationer

⁴ Svåra gastrointestinala biverkningar kräver ofta dosreduktion. Ulcerativ stomatit och diarré kräver avbrytande av metotrexatbehandlingen på grund av risken för ulcerativ enterit och dödlig intestinal perfusion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Metotrexats toxicitet påverkar i huvudsak hematopoetiska och gastrointestinala system. Symtomen omfattar leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukositis, stomatit, munsår, illamående, kräkningar, gastrointestinala sår och gastrointestinal blödning. Vissa patienter visade inga tecken på överdosering.

Det finns rapporter om dödsfall på grund av sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi.

Fall av överdosering har rapporterats, ibland dödliga, på grund av att patienten felaktigt tagit oralt metotrexat dagligen i stället för en gång i veckan. I dessa fall rapporterades oftast hematologiska och gastrointestinala symtom.

Behandling:

Kalciumfolinat är den specifika antidoten som neutraliserar de toxiska oönskade effekterna av metotrexat.

Vid oavsiktlig överdos, ska behandling med intravenöst eller intramuskulärt kalciumfolinat påbörjas inom en timme efter administreringen av metotrexat. Dosen kalciumfolinat ska vara lika stor eller större som den dos metotrexat patienten tagit. Koncentrationen av metotrexat i serum ska mätas, detta är relevant för bestämning av rätt dos av kalciumfolinat och korrekt behandlingstid.

Vid kraftig överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen vara nödvändig för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visat sig påskynda elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats med akut, intermitterande hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX03

Metotrexat (4-amino-10-metylfolsyra) är en folsyraantagonist som hämmar reduktionen av folsyra vilket leder till minskad cellulär proliferation. Metotrexat går in i cellerna genom en aktiv transportmekanism av reducerade folater. Som ett resultat av metotrexats polyglutamation orsakat av folylpolyglutamylatenzym, ökar durationen av läkemedlets cytotoxiska effekt inne i cellen. Metotrexat är en fasspecifik substans vars huvudsakliga effekt sker i cellmitosens S-fas. Den verkar i allmänhet effektivt på aktivt prolifererande vävnader såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel, oral och intestinal slemhinna såväl som på urinblåsans celler. Eftersom proliferationen av maligna celler är snabbare än för de flesta normala celler kan metotrexat sänka hastigheten på proliferation av de maligna cellerna utan att orsaka irreversibla skador på normal vävnad.

Kalciumfolinat är en folinsyra som används för att skydda normala celler från metotrexats toxiska effekter. Kalciumfolinat går in i cellerna via ett specifikt transportsystem, omvandlas i cellen till aktiva folater och upphäver hämningen av DNA- och RNA-prekursorer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Effekten av oralt administrerat metotrexat är beroende av storleken på dosen. Maximala koncentrationer i serum uppnås inom 1–2 timmar. En dos metotrexat på 30 mg/m² eller mindre absorberas i allmänhet snabbt och fullständigt. Biotillgängligheten för oralt administrerat metotrexat är hög (80–100 %) vid doser på 30 mg/m² eller mindre. Vid doser över 30 mg/m² blir absorption icke-linjär och absorption vid doser som överstiger 80 mg/m² är ofullständig.

Distribution

Cirka 50 % av metotrexat är bundet till serumproteiner. Då det distribueras till kroppens vävnader, återfinns höga koncentrationer i form av polyglutamater i synnerhet i lever, njurar och mjälte, som kan finnas kvar i veckor eller månader. Vid administrering i låga doser passerar metotrexat in i cerebrospinalvätskan i minimala mängder.

Metabolism

Ungefär 10 % av den administrerade dosen metotrexat metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndringen sker i huvudsak i oförändrad form, främst via glomerulär filtration och aktiv sekretion i proximala tubuli.

Ungefär 5–20 % metotrexat och 1–5 % 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan, med uttalad enterohepatisk cirkulation.

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

Särskilda patientgrupper

Vid njurinsufficiens fördröjs eliminering väsentligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kroniska toxicitetsstudier på möss, råttor och hundar har visat toxiska reaktioner såsom magtarmlesion, myelosuppression och levertoxicitet. Djurstudier visar att metotrexat minskar fertiliteten och är embryo- och

fostertoxiskt. Teratogena effekter har identifierats hos fyra arter (råttor, möss, kaniner, katter). Hos rhesus apor har inga missbildningar inträffat. Metotrexat är mutagent *in vivo* och *in vitro*. Det finns bevis för att metotrexat orsakar kromosomala avvikelser i djurceller och i humana benmärgsceller men den kliniska signifikansen av dessa fynd har inte fastställts. Karcinogenicitetsstudier på gnagare indikerar inte en ökad tumörincidens.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara burken/blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-tablettburk med polypropen (PP)-lock, med eller utan barnskyddande mekanism.
2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 och 100 tabletter.
10 mg: 10, 15, 25, 50 och 100 tabletter.

PVC/Al blisterförpackning.
2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 och 120 tabletter.
10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Procedur för korrekt hantering av cytotoxiska läkemedel ska tillämpas. Alla som hanterar metotrexat ska tvätta händerna före och efter att en dos har getts. Engångshandskar ska användas vid hantering av metotrexattabletter. Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller som ammar ska, om möjligt, undvika att hantera läkemedlet.

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

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

Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 33577
10 mg: 33578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.8.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 6.7.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.2.2023