

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methotrexat Accord 2,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg metotreksaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Methotrexat Accord 2,5 mg: keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, joka on sileä kummaltakin puolelta; halkaisija 4,50 mm ± 0,20 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Methotrexat Accord -lääkevalmiste on tarkoitettu seuraaviin:

- Aikuisten aktiivisen nivelreuman hoitoon.
- Aikuisten vaikean psoriaasin (psoriasis vulgaris), etenkin läiskätyyppisen psoriaasin, johon tavalliset hoitomuodot eivät tehoa riittävästi, ja nivelpsoriaasin hoitoon,
- Akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) ylläpitohoitoon aikuisilla, nuorilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Reuma- ja ihosairaudet

Tärkeä varoitus metotreksaattitablettien annostuksesta:

Reuma- tai ihosairauksien hoidossa metotreksaattitabletteja saa ottaa **vain kerran viikossa**. Metotreksaattitablettien (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erityisen huolellisesti.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaat tai heidän hoitajansa pystyvät noudattamaan kerran viikossa tapahtuvaa annostelua.

Metotreksaatti annetaan kerran viikossa.

Potilaalle on kerrottava selvästi, että metotreksaattia otetaan **vain kerran viikossa**.

Lääkkeen määrääjän on merkittävä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Annos ja hoidon kesto määritetään yksilöllisesti potilaan klinisen tilan ja metotreksaatin sietokyvyn perusteella. Aktiivisen nivelreuman, vaikean juveniilin idiopaattisen artriitin, vaikean psoriaasin ja vaikean nivelpsoriaasin hoito vaatii pitkäkestoista hoitoa.

25 mg:n viikoittaista annosta ei saa ylittää. Kun annos on suurempi kuin 20 mg viikossa, toksisuus saattaa lisääntyä merkittävästi, etenkin luuydinlama.

Samanaikaisen foolihappolisän (5 mg kahdesti viikossa, paitsi metotreksaatin antopäivänä) käyttö on aiheellista.

Nivelreumaa sairastavien aikuisten annostus

Suosittelun aloitusannos on 7,5–15 mg metotreksaattia kerran viikossa. Sairauden yksilöllisen aktiivisuuden ja potilaan sietokyvyn mukaan annosta voidaan lisätä asteittain 2,5 mg:lla viikossa.

Hoitovasteen voidaan odottaa näkyvän noin 4–8 viikon kuluttua.

Kun haluttu hoitotulos on saavutettu, annosta on vähennettävä asteittain pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen ylläpitoannokseen

Oireet voivat palata hoidon lopettamisen jälkeen.

Psoriaasin vaikeita muotoja sairastavien aikuisten ja nivelpsoriaasia sairastavien aikuisten annostus

Viikkoa ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa antaa potilaalle kokeiluannos 2,5–5 mg, jotta voidaan havaita varhain kehittyvät haittavaikutukset. Jos asianmukaisissa laboratoriotesteissä saadaan viikon kuluttua normaalit tulokset, hoito voidaan aloittaa. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa. Annosta on suurennettava vähitellen, mutta viikottainen metotreksaatti-annos ei saa yleensä ylittää 25 mg:aa. Tavanomainen annos on 10–25 mg kerran viikossa otettuna. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä merkittävää toksisuuden lisääntymistä ja erityisesti luuydinlammaa. Hoitovasteen voidaan yleensä odottaa näkyvän noin 4–8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitotulos on saavutettu, annosta on vähennettävä asteittain pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Onkologia

Annostus akuutin lymfoblastileukemian yhteydessä

Metotreksaattia käytetään pieninä annoksina ALL:n ylläpitohoitoon yli 3–vuotiailla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla, joilla on kompleksinen hoitoprotokolla yhdessä muiden sytostaattilääkevalmisteiden kanssa. Hoidon tulisi noudattaa nykyisiä hoitoprotokollia.

Yleisesti hyväksyttävä yksittäinen annos on 20–40 mg/m² kehon pinta-alasta **kerran viikossa**.

Jos metotreksaattia annetaan yhdessä sädehoitojen kanssa, annostuksessa täytyy huomioida mahdollinen päällekkäinen toksisuus muiden lääkevalmisteiden komponenttien kanssa.

Suuremmat annokset on annettava parenteraalisesti.

Pediatriset potilaat

Metotreksaatin käytössä on noudatettava varovaisuutta lapsipotilaiden kohdalla. Hoidon tulee noudattaa tällä hetkellä käytössä olevaa lapsia koskevaa hoitoprotokollaa (ks. kohta 4.4).

Annos perustuu yleensä potilaan kehon pinta-alaan, ja ylläpitohoito edustaa pitkäaikaishoitoa.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Metotreksaatin käytössä on noudatettava varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4). Annosta tulee säätää seuraavasti nivelreumaa, psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden kohdalla. Onkologisen käyttöaiheen kohdalla myös julkaistuissa protokollissa esiintyviä suosituksia piteävät.

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

Maksan vajaatoiminta

Metotreksaattia on annettava vain erityisen varovasti, jos lainkaan, potilaille, joilla on tai on ollut merkittävä maksasairaus etenkin, jos se johtuu tai on johtunut alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiailla, sillä tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa tässä potilasryhmässä.

Äkkäät potilaat

Annoksen pienentämistä on harkittava äkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla maksan ja munuaisten vähentyneen toiminnan sekä ikääntymiseen liittyvän pienen foolihappovarannon vuoksi. Lisäksi suositellaan potilaiden tiivistä seurantaa, jotta mahdolliset toksisuuden varhaiset merkit havaitaan ajoissa (ks. kohdat 4.4, 4.5, 4.8 ja 5.2).

Potilaat, joilla on patologisia nestekertymiä (keuhkopussin nestekertymä, askites)

Koska metotreksaatin puoliintumisaika saattaa pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on patologisia nestekertymiä, annosta voi olla tarpeen pienentää, ja joissakin tapauksissa metotreksaattihoito voidaan joutua lopettamaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämisen määrä on päätettävä tapauskohtaisesti.

Antotapa

Suun kautta.

Lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl [85,5 µmol/l] ks. kohta 4.2)
- Alkoholien väärinkäyttö
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma alle 30 ml/min) ks. kohta 4.2)
- Nykyiset verisairaudet, kuten luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- Immuunipuutos
- Vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV.
- Stomatiitti, suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat maha-suolikanavan haavaumat
- Imetyks (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen rokottaminen eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla

Lisäksi käyttöaiheita, jotka eivät liity onkologiaan, koskevat seuraavat vasta-aiheet

- Raskaus (katso kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkkeen määrääjän on merkittävä lääkkeenottopäivä lääkemääräykseen.

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaat ymmärtävät, että metotreksaattia saa ottaa vain kerran viikossa.

Potilaille on kerrottava, että on tärkeää noudattaa kerran viikossa -ohjetta.

Potilaita on seurattava asianmukaisesti hoidon aikana, jotta mahdolliset toksiset vaikutukset tai haittavaikutukset voidaan havaita ja arvioida niin varhain kuin mahdollista.

Metotreksaattia saavat sen vuoksi antaa vain sellaiset lääkärit, joilla on tietoa ja kokemusta antimetaboliiteilla annettavasta hoidosta, tai näiden lääkärien on valvottava sen antamista. Potilaan erityisen tiivis seuranta on aiheellista edeltävän sädehoidon jälkeen (etenkin jos se on kohdistunut lantioon), hematopoeettisen järjestelmän toiminnan heikentymisen yhteydessä (esimerkiksi sädehoidon tai kemoterapian jälkeen), heikentyneen yleiskunnon yhteydessä ja silloin, jos potilas on hyvin iäkäs tai hyvin nuori.

Vakavien ja jopa kuolemaan johtavien toksisten reaktioiden vuoksi hoitavan lääkärin on kerrottava potilaille lääkkeeseen liittyvistä riskeistä perusteellisesti (mukaan luettuina toksisuuden varhaiset merkit ja oireet) ja suositelluista turvallisuuteen liittyvistä toimenpiteistä. Potilaille on kerrottava, että heidän täytyy ilmoittaa lääkärille heti, jos yliannostuksen oireita ilmenee, ja että yliannostuksen oireita täytyy seurata (esimerkiksi säännöllisin laboratoriotarkastuksin). Kun annos on suurempi kuin 20 mg (10 ml) viikossa, toksisuus saattaa lisääntyä merkittävästi, etenkin luuydinloma.

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

Metotreksaattia pitää käyttää hyvin varovasti, jos lainkaan, potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus varsinkin, jos se johtuu tai on johtunut alkoholista.

Hedelmällisyys

Metotreksaatin on ilmoitettu heikentävän hedelmällisyyttä ja aiheuttavan ihmisille oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon lopettamisen jälkeen, koska se vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostuksen aikana – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito keskeytetään.

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja sikiön epämuodostumia ihmisillä. Siksi lääkkeen mahdollisista vaikutuksista lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnyntäisiin epämuodostumiin on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden kanssa (ks. kohta 4.6). Muissa kuin syöpään liittyvissä käyttöaiheissa raskauden mahdollisuus on varmuudella suljettava pois esimerkiksi raskaustestillä ennen metotreksaatin käyttöä. Jos hoitoa annetaan sukupuolikypsille naisille, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen. Ehkäisyä koskeva ohjeistus miehille, ks. kohta 4.6.

Suosittelut tutkimukset ja turvallisuuteen liittyvät toimenpiteet

Ennen hoidon aloittamista tai sen aloittamista uudelleen toipumisvaiheen jälkeen

Täydellinen verenkuvat sisältäen erittelylaskennan ja verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkojen röntgenkuva sekä munuaisten toimintakokeet. Tuberkuloosi sekä hepatiitti B ja C on suljettava pois, 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 limakalvomuutosten varalta.

- Täydellinen verenkuvat sisältäen erittelylaskennan ja verihiutaleet. Metotreksaatin indusoima hematopoeettinen suppressio voi ilmetä äkillisesti myös turvallisina pidettyjen annosten yhteydessä. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä vähenee vakavasti, hoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen tukihoido on aloitettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärille kaikista infektiota viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) käyttävien potilaiden verenkuvaa ja verihiutaleiden määrää on seurattava tiiviisti.

- Maksan toimintakokeet

Hoitoa ei saa aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa, muissa ei-invasiivisissa maksan fibroosia osoittavissa tutkimuksissa tai maksabiopsioissa on pysyviä tai merkittäviä poikkeavuuksia.

Transaminaasien tilapäistä nousua kaksi- tai kolminkertaiseksi normaalin ylärajaan nähden on raportoitu 13–20 %:lla potilaista. Maksaentsyymien jatkuva kohoaminen ja/tai seerumin albumiinipitoisuuden lasku voi viitata vakavaan maksatoksisuuteen. Jos maksaentsyymiarvot nousevat jatkuvasti, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Histologisia muutoksia, fibroosia ja harvemmin maksakirroosia ei välttämättä edeltävät poikkeavat maksan toimintakokeet. On tapauksia, joissa transaminaasit ovat kirroosissa normaalit. Sen vuoksi olisi harkittava ei-invasiivisia diagnostisia menetelmiä maksan tilan seuraamiseksi maksan toimintakokeiden lisäksi. Maksabiopsiaa olisi harkittava yksilöllisesti ottaen huomioon potilaan liitännäissairaudet, sairaushistoria ja biopsiaan liittyvät riskit.

Maksatoksisuuden riskitekijöitä ovat liiallinen aiempi alkoholinkäyttö, maksaentsyymien jatkuva kohoaminen, aiemmat maksasairaudet, suvussa esiintyneet perinnölliset maksasairaudet, diabetes mellitus, liikalihavuus ja aiempi kosketus maksatoksiin lääkkeisiin tai kemikaaleihin sekä pitkäaikainen metotreksaattihoido.

Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa muita maksatoksisia lääkkeitä, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Alkoholien käyttöä tulee välttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Maksaentsyymejä on seurattava tarkemmin potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkkeitä.

Potilailla, joilla on insuliiniriippuvainen diabetes mellitus, on noudatettava erityistä varovaisuutta, sillä metotreksaattihoidon aikana on yksittäistapauksissa kehittynyt maksakirroosi ilman transaminaasien nousua.

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

Jos virtsan pH-arvo on alle 7,0, metotreksaattihoido 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 toimintahäiriöiden varalta, ja keuhkojen toimintakokeet on tarvittaessa tehtävä. Metotreksaattihoidon aikana ilmaantuvat keuhkoihin liittyvät oireet (etenkin kuiva limaa irrottamaton yskä) tai epäspesifi keuhkotulehdus voivat olla merkkejä mahdollisesta vakavasta vauriosta, ja ne edellyttävät hoidon lopettamista ja huolellista seuranta. Vaikka kliininen kuva vaihtelee, metotreksaattista johtuvista keuhkosairauksista kärsivillä potilailla on yleensä kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai hypoksemiaa. Keuhkojen röntgenkuva on otettava, jotta infektio voidaan sulkea pois. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkokuumeita, 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 niihen liittyvissä käyttöaiheissa. Se saattaa liittyä myös verisuonitulehdukseen ja muihin komorbiditeetteihin. Kun keuhkojen alveolaarista verenvuotoa epäillään, on harkittava välittömiä tutkimuksia diagnoosin vahvistamiseksi.

Metotreksaattihoido on lopetettava potilailta, joilla on keuhkoihin liittyviä ongelmia, ja heidät on tutkittava viipymättä (keuhkoröntgen mukaan luettuna) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos epäillään metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta, on aloitettava kortikosteroidihoido eikä metotreksaattihoido saa aloittaa uudestaan.

Keuhko-oireet edellyttävät nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoidon lopettamista. Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet, kuten keuhkotulehdus, voivat kehittyä äkkiä ja milloin tahansa hoidon aikana. Ne eivät aina parane kokonaan, ja niitä on jo havaittu aiheutuvan kaikilla annoksilla (myös pienillä annoksilla, joiden suuruus on 7,5 mg (3,75 ml) viikossa).

Metotreksaattihoidon aikana voi ilmaantua myös opportunistisia infektioita, kuten Pneumocystis

jiroveci -keuhkokuume, ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Jos potilaalle kehittyi keuhko-oireita, Pneumocystis jiroveci -keuhkokuumeen mahdollisuus on otettava huomioon. Erityistä huolellisuutta vaativat potilaat, joiden keuhkojen toiminta on heikentynyt. Erityisen huolellinen on oltava 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 kehittymisen riski Koska metotreksaatti poistuu pääasiassa munuaisten kautta, pitoisuuden suurenemista voidaan olettaa esiintyvän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, ja se voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin. Jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa (esimerkiksi iäkkäillä potilailla), potilasta on seurattava normaalia lyhyemmin väliajoin. Näin on tehtävä erityisesti silloin, kun potilaalle annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat metotreksaatin eliminoitumiseen tai jotka voivat aiheuttaa munuaisvaurioita (esimerkiksi ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet) tai heikentää hematopoiesia.

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

Immuunijärjestelmä

Immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksensa vuoksi metotreksaatti saattaa heikentää rokotusten tehoa 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 itsekseen, 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 stomatiitti

Kuivumista aiheuttavat sairaudet, kuten oksentelu, ripuli tai stomatiitti, voivat lisätä toksisuutta, koska vaikuttavan aineen pitoisuus kasvaa. Tällöin metotreksaattihoidon lopetettava, kunnes oireet ovat hävinneet.

On tärkeää, että vaikuttavan aineen pitoisuuden suureneminen määritetään 48 tunnin kuluessa hoidossa, sillä muutoin voi ilmetä korjautumaton metotreksaattitoksisuus.

Ripuli ja haavainen stomatiitti voivat olla merkkejä toksisista vaikutuksista ja edellyttää hoidon lopettamista. Muutoin voi kehittyä verenvuotoinen 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 maha-suolikanavan oireita, stomatiittia, kaljuuntumista ja maksaentsyymiarvojen kohoamista.

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

Vitamiinivalmisteet

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

Ihotulehdus ja auringonpolttama

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

Ihoon kohdistuva toksisuus

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

Enkefalopatia/leukoencefalopatia

Koska metotreksaatilla hoidetuilla syöpäpotilailla on esiintynyt enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa, sitä ei voida sulkea pois 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin välisen yhteisvaikutuksen riski on otettava huomioon potilailla, joiden metotreksaattiannos on pieni, etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Jos yhdistelmähoito on tarpeen, verenkuvaa ja munuaisten toimintaa on seurattava. Varovaisuuteen on syytä, jos ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ja metotreksaattia annetaan 24 tunnin kuluessa, sillä tällöin metotreksaatin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, jolloin myös toksisuus lisääntyy. Eläinkokeet osoittivat, että salisyylihappoa sisältävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden anto vähensi metotreksaatin tubulaarista erittymistä, jolloin sen toksiset vaikutukset tehostuivat. Sen sijaan kliinisissä tutkimuksissa, joissa nivelreumaa sairastaville potilaille annettiin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ja salisyylihappoa, ei havaittu haittavaikutusten lisääntymistä. Nivelreuman hoitoa näillä lääkevalmisteilla voidaan jatkaa pieniannoksisen metotreksaattihoidon aikana, mutta vain tiiviissä lääkärin valvonnassa.

Potilaita, jotka käyttävät mahdollisesti hepatotoksisia lääkevalmisteita (esimerkiksi leflunomidia, atsatiopriinia, sulfasalatsiinia ja retinoideja) metotreksaattihoidon aikana, on seurattava tiiviisti hepatotoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholien käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Säännöllinen alkoholinkäyttö ja muiden hepatotoksisten lääkevalmisteiden ottaminen lisäävät metotreksaatin hepatotoksisten haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Muiden hematotoksisten lääkevalmisteiden (esimerkiksi metamitsolin) käyttö lisää metotreksaatin vakavien hematotoksisten haittavaikutusten todennäköisyyttä. Metotreksaatin, antikonvulsanttien (metotreksaatin pienentynyt seerumipitoisuus) ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin pidentynyt puoliintumisaika) väliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset on pidettävä mielessä.

Salisyylaatit, fenylibutatsoni, difenyylihydantoini (= fenytoiini), barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, tetrasykliinit, amidopyriinijohdannaiset, sulfonamidit, tiatsididiureetit, suun kautta otettavat hypoglykemialääkkeet, doksorubisiini ja p-aminobentsoehappo syrjäyttävät metotreksaatin seerumin albumiiniin sitoutumisesta. Tällöin biologinen hyötyosuus ja siten myös toksisuus lisääntyy (epäsuora annoksen suureneminen).

Myös probenesidi ja heikot orgaaniset hapot voivat vähentää metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja aiheuttaa näin annoksen suurentumisen epäsuorasti.

Antibiootit, kuten penisilliinit, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäisissä tapauksissa vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, jolloin seerumin metotreksaattipitoisuus voi lisääntyä, ja myös hematologista ja maha-suolikanavaan kohdistuvaa toksisuutta voi esiintyä.

Suun kautta otettavat antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja suolistosta imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit, voivat vähentää metotreksaatin imeytymistä suolistossa tai häiritä enterohepaattista kiertoa estämällä suolistoflooran toimintaa tai suppressoimalla bakteerimetaboliaa. Jos potilasta hoidetaan (tai on aiemmin hoidettu) lääkevalmisteilla, joilla voi olla luuytimeen kohdistuvia haittavaikutuksia (esimerkiksi sulfonamidit, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini), hematopoeettisten häiriöiden mahdollisuus on otettava huomioon.

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

Sen sijaan foliinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden tai foolihappoa tai sen johdannaisia sisältävien vitamiinivalmisteiden anto samanaikaisesti saattaa heikentää metotreksaatin tehoa.

Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi tehostaa metotreksaatin vaikutusta, koska sulfasalatsiini estää foolihapon synteesiä. Tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä, joskin sitä havaittiin useissa tutkimuksissa vain yksittäisillä potilailla.

Siklosporiini voi vahvistaa metotreksaatin tehoa ja toksisuutta. Lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy vakavan immunosuppression ja lymfoproliferaation riski.

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 voidaankin vähentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikainen antaminen voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia: metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen anto on aiheuttanut metotreksaatin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation viivästymistä. Yhdessä tapauksessa, jossa metotreksaattiin yhdistettiin pantopratsolia, 7-hydroksimetotreksaatti-nimisen metaboliitin eliminoituminen munuaisten kautta estyi, ja tästä aiheutui lihaskipuja ja vilunväristyksiä.

Prokarbatsiinin käyttäminen suuriannoksisen metotreksaattihoidon aikana lisää munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä.

Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvin, kofeiinipitoisten juomien, mustan teen) runsasta käyttöä on vältettävä metotreksaattihoidon aikana, koska metotreksaatin vaikutus voi heikentyä metotreksaatin ja metyyliksantiinien adenosiinireseptoreihin kohdistuvan yhteisvaikutuksen vuoksi.

Metotreksaatin ja leflunomidin yhdistelmähoito saattaa lisätä pansytopenian riskiä.

Yhdistelmähoitoa metotraksaatilla ja immuunivastetta muuntavilla lääkevalmisteilla on käytettävä varoen etenkin ortopedisten leikkausten yhteydessä, sillä niissä infektoriski on suuri.

Kolestyramiini voi lisätä metotreksaatin poistumista muuten kuin munuaisten kautta, sillä se häiritsee enterohepaattista kiertoa.

Metotreksaatin puhdistuman viivästyminen on otettava huomioon muiden sytostaattisten lääkevalmisteiden yhteydessä.

Metotreksaatin käytön aikainen sädehoito voi lisätä pehmytkudos- tai luunekroosin riskiä.

Metotreksaatti voi pienentää teofylliinin puhdistumaa. Samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana on siksi seurattava seerumin teofylliinipitoisuutta.

Merkaptopuriinin ja metotreksaatin samanaikainen anto voi lisätä merkaptopuriinin biologista hyötyosuutta, mahdollisesti johtuen merkaptopuriinin metabolian estymisestä. Koska metotreksaatilla voi olla immuunijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia, se voi vääristää rokotteiden tehoa ja koetuloksia (immuunireaktion arvioimiseen tarkoitetut immunologiset toimenpiteet). Metotreksaattihoidon aikana samanaikaista rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ naisten ehkäisy

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja tehokasta ehkäisyä on käytettävä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista sukukypsässä iässä oleville naisille on kerrottava metotreksaatin käyttöön liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on varmuudella suljettava pois asianmukaisin toimin esim. raskaustestillä. Hoidon aikana raskaustestejä toistetaan kliinisen tarpeen mukaisesti (esim. ehkäisytouon jälkeen).

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on annettava neuvontaa raskauden ehkäisystä ja suunnittelusta.

Miesten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Metotreksaatti on osoitettu eläinkokeissa genotoksiseksi, eikä genotoksisia vaikutuksia siittiösoluihin voida täysin sulkea pois. Rajallisen kliinisen näytön perusteella ei ole kohonnutta riskiä epämuodostumista tai keskenmenosta, kun isä on altistunut matala-annoksiselle metotreksaatille (alle 30 mg viikossa). Korkeammilla annoksilla tiedot eivät riitä arvioimaan epämuodostumien ja keskenmenon riskejä isän altistumisen jälkeen.

Varotoimenpiteinä seksuaalisesti aktiivisten miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaniensa on suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä miespotilaan hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan metotreksaatin lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana tai 6 kuukauteen metotreksaatin lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana käyttöaiheissa, jotka eivät ole onkologisia (katso kohta 4.3). Jos metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen ilmenee raskaus, potilasta on neuvottava hoitoon liittyvän lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskin suhteen, ja on tehtävä ultraäänitutkimuksia normaalin sikiökehityksen varmistamiseksi. Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut olevan lisääntymistoksinen 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. kalloon ja kasvoihin, sydän-verenkiertojärjestelmään, keskushermostoon ja raajoihin liittyviä) epämuodostumia).

Metotreksaatti on ihmiselle voimakkaasti teratogeeninen, ja raskaudenaikaisessa altistuksessa siihen liittyy kohonnut spontaanien keskenmenojen, sikiöaikaisen kasvun rajoittumisen ja synnynnäisten epämuodostumien riski.

- Spontaaneista keskenmenoista on ilmoitettu 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka altistuivat matala-annoksiselle metotreksaattihoidolle (alle 30 mg viikossa) verrattuna raportoituun 22,5 %:iin samaa sairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.
- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet raskauden aikana matala-annoksiselle metotreksaattihoidolle (alle 30 mg viikossa) verrattuna noin 4 %:iin elävänä syntyneistä lapsista naisilla, joilla oli sama sairaus ja joita hoidettiin muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Tietoa ei ole riittävästi raskaudenaikaisesta metotreksaattialtistuksesta suuremmalla annoksella kuin 30 mg viikossa, mutta odotettavasti spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien määrä on suurempi, erityisesti onkologisissa käyttöaiheissa tavanomaisesti käytetyillä annoksilla. Kun metotreksaattihoido lopetettiin ennen hedelmöitymistä, normaaleja raskauksia on ilmoitettu.

Onkologisissa käyttöaiheissa metotreksaattia ei pitäisi antaa raskauden aikana, varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Jokaisessa tapauksessa on punnittava yksilöllisesti hoidon hyöty ja sikiölle mahdollisesti koituva riski. Jos lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi ottaessaan metotreksaattia, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä.

Hedelmällisyys

Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin ja voi heikentää hedelmällisyyttä. Ihmisillä metotreksaatin on raportoitu aiheuttavan oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Nämä vaikutukset näyttävät useimmissa tapauksissa olevan korjautuvia hoidon keskeyttämisen jälkeen. Onkologisissa käyttöaiheissa raskautta suunnittelevia naisia kehoitetaan ottamaan yhteyttä perinnöllisyysneuvontaan, mikäli mahdollista ennen hoidon aloittamista, koska metotreksaatti voi olla genotoksinen korkeammilla annoksilla. Miesten on selvitettävä sperman tallettamisen mahdollisuus ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Imetys

Koska metotreksaatti kulkeutuu rintamaitoon ja voi aiheuttaa toksisuutta imetettävälle lapsille, hoito on vasta-aiheista imetysvaiheen ajan (ks. kohta 4.3). Imetys on tästä syystä lopetettava ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metotreksaatilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska keskushermostoon kohdistuvia häiriöitä, kuten väsymystä, huimauskohtauksia tai uneliaisuutta, voi esiintyä hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisesti haittavaikutusten ilmaantumisen ja vakavuuden katsotaan olevan annokseen liittyviä. Antineoplastisessa hoidossa luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus ovat metotreksaatin pääasialliset annosta rajoittavat toksiset vaikutukset. Näiden reaktioiden vakavuus määräytyy metotreksaatin annoksen, käyttötavan ja käytön keston perusteella. Limakalvotulehdus ilmaantuu yleensä noin 3–7 päivän kuluessa metotreksaatin antamisesta, leukopenia ja trombosytopenia muutamaa päivää myöhemmin. Potilailla, joiden eliminaatiomekanismit eivät ole heikentyneet, luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus paranevat yleensä 14–28 päivän kuluessa.

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

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

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

Useimmat haittavaikutukset korjaantuvat, jos ne havaitaan varhain. Jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy, joko annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin vastatoimiin (ks. kohta 4.9). Metotreksaattihoidon saa aloittaa uudelleen vain erityistä varovaisuutta

noudattaen, kun hoidon tarve on arvioitu huolellisesti. Myös mahdollista toksisuuden uusiutumista on seurattava erittäin tarkkaavaisesti.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty 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).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lymfooma ¹		
Veri- ja imukudos		Leukopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoeettiset häiriöt	Megaloblastinen anemia	Luuydinlama (vakavat tapaukset), aplastinen anemia, lymfoproliferatiivinen häiriö ² , eosinofilia, neutropenia, lymfadenopatia
Hermosto		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus	Kouristukset, huimaus, sekavuus	Hemipareesi, pareesi	Aivoturvotus, akuutti aseptinen aivokalvontulehdus, johon liittyy aivokalvo-oireistoa (halvaus, oksentelu), letargia, ohimenevät lievät kognitiiviset toimintahäiriöt, psykoosit, afasia, kipu, lihasheikkous, parestesia/hyporestesia, makuaistin häiriöt (metallinen maku), ärtymys, dysartria, epätavalliset tuntemukset kallossa, tinnitus
Silmät				Vakavat näköhäiriöt	Retinopatia, sidekalvotulehdus
Sydän				Sydänpussitulehdus, sydänpussin nestekertymä, sydänpussin tamponaatio	
Verisuonisto				Tromboemboliset reaktiot (mukaan luettuina valtimo- ja aivotromboosi, laskimontukkotulehdus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotromboosi, keuhkoembolia), hypotensio	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkorakkulatulehdus/keuhkokuume (voi johtaa kuolemaan)	Keuhkofibroosi	Hengityshalvaus, keuhkoastman kaltaiset oireet, kuten yskä, hengenahdistus ja patologiset muutokset keuhkojen toimintakokeissa, nielutulehdus	Pneumocystis jiroveci -keuhkokuume ja muut keuhkoinfektiot, keuhkoahtaumatauti, keuhkopussin nestekertymä
Ruoansulatuselimistö	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, suun ja kurkun limakalvojen tulehdus ja haavautuminen, stomatiitti, dyspepsia	Ripuli	Mahasuolikanavan haavaumat ja verenvuoto	Haimatulehdus, suolitulehdus, imeytymishäiriöt, mustat veriulosteet, ientulehdus	Koolonin toksinen laajentuma, verioksentelu
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaalinen fosfataasi ja bilirubiini) kohoaminen		Rasvamaksa, maksafibroosi ja -kirroosi, seerumin albumiinipitoisuuden pieneneminen	Akuutti hepatiitti ja hepatotoksisuus	Akuutti maksan degeneraatio, maksan vajaatoiminta, kroonisen hepatiitin aktivoituminen
Iho ja ihonalainen kudος		Punoitus, eksanteema, kutina	Vakavat toksiset oireet: vaskuliitti, herpesen kaltaiset ihottumat, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), reumakyhmyjen lisääntyminen, psoriaasiläiskien kivuliaat eroosiot, valoherkkyys, ihon pigmentin lisääntyminen, hiustenlähtö, haavojen paranemisen hidastuminen, nokkosihottuma	Kynsien värimuutosten lisääntyminen, kynsien irtoaminen, akne, petekiat, mustelmat, monimuotoinen punavihoittuma, ihon erytematoottisten oireiden puhkeaminen, psoriaasileesiot voivat pahentua samanaikaisen UVA-hoidon vuoksi, säteilydermatiitti ja auringonpolttama voivat uusiutua	Akuutti kynnenvierustulehdus, furunkuloosi, teleangiektasia, hikirauhastulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos			Osteoporoosi, nivelkipu, lihaskipu	Rasitusmurtuma	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet			Nefropatia Virtsarakon tulehdus ja haavaumat (mahdollisesti verivirtsaisuus), dysuria	Munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, atsotemia	Valkuaisvirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat			Emätintulehdus ja -haavaumat	Oligospermia, kuukautishäiriöt	Hedelmättömyys, seksuaalinen haluttomuus, impotenssi, emätinvuoto, gynekomastia
Infektiot ja infestaatiot		Infektiot	Opportunistiset infektiot (joskus kuolemaan johtavia)	Herpes zoster	Sepsis Sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, kuume, vilunväreet		Immunosuppressio, allerginen vaskuliitti (vakava toksinen oire), hypogammaglobulinemia
Umpieritys				Diabetes mellitus	
Psyykkiset häiriöt			Masennus	Mielialanvaihtelut	Unettomuus
Aineenvaihdunta ja ravitus			Diabetes mellitus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Kuume

¹ Voi parantua – ks. kohta 4.4.

² Lymfooma/lymfoproliferatiiviset sairaudet: yksittäisiä tapauksia lymfoomasta ja muista lymfoproliferatiivisista sairauksista on raportoitu; useassa tapauksessa ne lievenivät, kun metotreksaattihoito keskeytettiin.

³ On raportoitu käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja siihen liittyvissä käyttöaiheissa

⁴ Ks. maksabiopsiaa koskevat huomautukset kohdasta 4.4.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vakavuusasteen oletetaan olevan samoja kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Oraalisen yliannostuksen oireet kohdistuvat pääasiassa hematopoieettiseen järjestelmään ja mahasuolikanavaan.

Oireita ovat leukosytopenia, trombosytopenia, anemia, pansytopenia, neutropenia, luuydinsuppressio, limakalvotulehdus, stomatiitti, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto.

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

Sepsiksestä, septisestä sokista, munuaisten vajaatoiminnasta ja aplastisesta anemiasta johtuvia kuolemantapauksia on ilmoitettu.

Yliannostuksen hoito

Kalsiumfolinaatti on vasta-aine, jolla metotreksaatin haitalliset myrkylliset vaikutukset neutraloidaan. Tahattoman yliannostuksen tapahtuessa potilaalle on annettava kalsiumfolinaattia annos, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin haitallinen metotreksaattiannos, laskimoon tai lihakseen tunnin kuluessa ja antamista on jatkettava, kunnes metotreksaatin seerumipitoisuus on alle 10–7 mol/l.

Suuren yliannostuksen yhteydessä nesteytys ja virtsan alkalointi voi olla tarpeen, jotta estetään metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostuminen munuaistiehyisiin. Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei ole osoitettu lisäävän metotreksaatin eliminoitumista. On ilmoitettu, että metotreksaatin tehokas puhdistuma saavutetaan akuutilla jaksoittaisella hemodialyysillä, jossa käytetään high flux dialyysaattoria.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antimetaboliitit, foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA01

Vaikutusmekanismi

Metotreksaatti on foolihapon antagonistina, joka antimetaboliittina kuuluu sytotoksisten vaikuttavien aineiden luokkaan. Se vaikuttaa estämällä dihydrofolaatireduktaasi-nimistä entsyymiä kompetitiivisesti, jolloin DNA:n synteesi estyy.

Tähän mennessä ei ole pystytty selvittämään, johtuuko metotreksaatin teho psoriaasin, nivelpsoriaasin ja kroonisen moniniveltulehduksen hoidossa tulehdusta estävästä vai immunosuppressiivisesta vaikutuksesta tai missä määrin metotreksaatin aiheuttama solunulkaisen adenosiinipitoisuus tulehduskohdissa vaikuttaa siihen.

Erittäin proliferoiva kudos, kuten pahanlaatuiset solut, luuydin, sikiösolut, ihon epiteeli ja limakalvo, ovat yleensä muita kudoksia herkempiä tälle metotreksaatin vaikutukselle. Solun proliferaatio on yleensä voimakkaampaa pahanlaatuisissa kasvaimissa kuin normaalissa kudoksessa, ja sen vuoksi metotreksaatti hidastaa pahanlaatuisten kasvaimien kasvua, mutta se ei aiheuta pysyviä muutoksia normaaliin kudokseen.

Psoriaasissa epiteelin solujen proliferaatio on selvästi kiihtyneempää kuin normaalilla iholla. Tämä solujen proliferoitumisnopeuden ero on lähtökohta metotreksaatin käytölle erittäin vaikean yleistyneen vaikeahoitoisen psoriaasin ja nivelpsoriaasin hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta. Kun metotreksaattia käytetään pieninä annoksina (7,5–80 mg/m² ihon pinta-alaa kohti), sen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on noin 70 prosenttia, mutta huomattava yksilöiden välinen ja yksilökohtainen vaihtelu on mahdollista (25–100 prosenttia). Seerumin huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa.

Lasten nivelreumaa sairastavilla potilailla (ikäjakauma 2,8–15,1 vuotta) tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan suun kautta annetun metotreksaatin biologinen hyötyosuus oli suurempi, kun se otettiin tyhjään mahaan. Juvenilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla metotreksaatin annosnormalisoitu pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) lisääntyi lasten iän mukaan, ja se oli pienempi kuin aikuisilla. Sen sijaan ikä ei vaikuttanut metaboliitti 7-hydroksimetotreksaatin annosnormalisoituun AUC-arvoon.

Jakautuminen

Metotreksaatti sitoutuu noin 50-prosenttisesti seerumin proteiineihin. Jakautumisen jälkeen se kerääntyy pääasiassa maksaan, munuaisiin ja pernaan polyglutamaatteina, jotka voivat säilyä elimistössä viikkoja tai kuukausia. Keskimääräinen puoliintumisaika on 6–7 tuntia, mutta siinä voi olla huomattavaa vaihtelua (3–17 tuntia). Puoliintumisaika voi pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (keuhkopussin nestekertymä, askites).

Biotransformaatio

Noin 10 prosenttia annetusta metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksan kautta. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

Eliminaatio

Metotreksaatti poistuu elimistöstä pääosin muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta glomerulussuodatuksessa ja erittymällä aktiivisesti proksimaalisen tiehyeen kautta.

Noin 5–20 prosenttia metotreksaatista ja 1–5 prosenttia 7-hydroksimetotreksaatista poistuu sapen kautta. Enterohepaattinen kierto on korostunut.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla eliminaatio on selvästi hidastunut. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentyykö eliminaatio maksan vajaatoimintapotilailla.

Metotreksaatti läpäisee veri-istukkaesteen rotilla ja apinoilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Hiiressä, rotilla ja koirilla tehdyissä pitkäaikaistoksisuuden tutkimuksissa havaittuja toksisia vaikutuksia olivat maha-suolikanavan vauriot, luuydinsuppressio ja hepatotoksisuus.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Pitkäaikaiset rotilla, hiiressä ja hamstereilla tehdyt tutkimukset eivät viitanneet metotreksaatin tuumorigeeniseen vaikutukseen. Metotreksaatti aiheuttaa geeni- ja kromosomimutaatioita *in vitro* ja *in vivo*. Sillä epäillään olevan mutageenisia vaikutuksia ihmiseen.

Lisääntymistoksikologia

Teratogeenisiä vaikutuksia on havaittu neljällä eläinlajilla (rotilla, hiiressä, kaneilla ja kissoilla). Reesusapinoilla ei ilmennyt epämuodostumia, jotka olisivat verrattavissa ihmisille kehittyneisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Selluloosa, mikrokiteinen
Talkki
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus: Kellertävä PVC-kalvo ja alumiinifolio.

Pakkaus koot:

Läpipainopakkaus: 10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 ja 100 tablettia.

PVC/alumiinifolio, perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus. Pakkaus koot: 10 x 1, 12 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 24 x 1, 25 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Noudatettava sytotoksisten lääkkeiden käsittelystä annettuja ohjeita. Metotreksaattitabletteja käsiteltäessä on käytettävä kertakäyttöhansikkaita. Raskaana olevien naisten täytyy mahdollisuuksien mukaan välttää metotreksaattitablettien käsittelyä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 34785

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.04.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methotrexat Accord 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg metotrexat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 12,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Methotrexat Accord 2,5 mg: Gula, runda, bikonvexa odragerade tabletter med en diameter på $4,50 \pm 0,20$ mm och släta på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Methotrexat Accord är avsett för behandling av:

- Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- Svåra former av psoriasis vulgaris, särskilt av placktyp, som inte svarar adekvat på konventionell behandling och aktiv psoriasisartrit hos vuxna.
- Underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Reumatologiska och dermatologiska sjukdomar

Viktig varning avseende dosering av Methotrexat Accord:

Vid behandling av reumatologiska och dermatologiska sjukdomar får Methotrexat Accord **endast tas en gång per vecka**. Felaktig dosering av Methotrexat Accord (metotrexat) kan leda till allvarliga biverkningar som kan ha dödlig utgång. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

Förskrivaren ska säkerställa att patienterna eller deras vårdare kan följa en regim med administrering en gång i veckan.

Metotrexat ges endast en gång i veckan.

Patienten måste få tydlig information om att metotrexat endast ska tas **en gång per vecka**.

Förskrivaren ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.

Dosen och behandlingens längd fastställs individuellt, baserat på patientens kliniska bild och tolerabilitet för metotrexat. Behandling av aktiv reumatoid artrit, svår psoriasis och svår psoriasisartrit är en långtidsbehandling.

En veckodos på 25 mg får inte överskridas. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med en påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgsdepression.

Samtidigt tillskott av 5 mg folsyra två gånger i veckan (förutom på administreringsdagen) kan användas som tilläggsbehandling.

Dosering till vuxna patienter med reumatoid artrit

Den rekommenderade startdosen är 7,5-15 mg metotrexat en gång per vecka. Beroende på patientens individuella sjukdomsaktivitet och tolerabilitet kan dosen successivt ökas med 2,5 mg per vecka.

Behandlingssvar kan förväntas efter cirka 4-8 veckor.

När önskat behandlingssvar har uppnåtts ska dosen minskas successivt till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Symtomen kan återkomma efter utsättning av behandlingen.

Dosering till vuxna patienter med svåra former av psoriasis och vuxna med psoriasisartrit

Det rekommenderas att en testdos på 2,5-5 mg administreras en vecka före behandlingsstart för att tidiga biverkningar ska kunna upptäckas. Om laboratorieprover en vecka senare är normala kan behandlingen inledas. Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka.

Dosen ska ökas successivt men ska i allmänhet inte överskrida 25 mg metotrexat per vecka. Den

vanliga dosen är 10-25 mg metotrexat en gång per vecka. Doser som överskrider 20 mg per vecka kan associeras med en signifikant ökad toxicitet, särskilt benmärgsdepression.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter cirka 4-8 veckor. När önskat behandlingssvar har uppnåtts ska dosen minskas successivt till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Onkologi

Dosering vid akut lymfatisk leukemi

Lågdos-metotrexat används som underhållsbehandling vid ALL hos barn som är 3 år och äldre, ungdomar och vuxna med komplexa protokoll i kombination med andra cytostatika. Behandlingen ska följa aktuella behandlingsprotokoll.

Allmänt accepterade engångsdoser ligger mellan 20 och 40 mg/m² kroppsyta, **en gång per vecka**.

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

Högre doser ska ges parenteralt.

Pediatrik population

Metotrexat ska ges med försiktighet till pediatrika patienter. Behandlingen ska följa officiella behandlingsprotokoll för barn (se avsnitt 4.4).

Doserna baseras vanligtvis på patientens kroppsyta (BSA) och underhållsbehandling ska betraktas som långtidsbehandling.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Metotrexat ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Dosen till patienter med reumatoid artrit, psoriasis och psoriasisartrit ska justeras enligt följande. För den onkologiska indikationen gäller även rekommendationer i offentliga protokoll:

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

Nedsatt leverfunktion

Metotrexat ska endast ges med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Om bilirubinnivåerna är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) är metotrexat kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Användning till barn under 3 år rekommenderas inte eftersom det inte finns tillräckliga data om effekt och säkerhet för denna patientgrupp.

Äldre

En lägre dos ska övervägas hos äldre patienter (65 år och äldre) på grund av nedsatt lever- och njurfunktion samt låga folsyradepåer som följer av stigande ålder. Dessutom rekommenderas noggranna kontroller av patienterna för att eventuella tidiga tecken på toxicitet ska kunna upptäckas (se avsnitt 4.4, 4.5, 4.8 och 5.2).

Patienter med patologiska vätskeansamlingar (pleurautgjutning, ascites)

Eftersom halveringstiden för metotrexat kan vara fyra gånger längre hos patienter med patologiska vätskeansamlingar kan det bli nödvändigt att minska dosen och i vissa fall även sätta ut metotrexat (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosminskningens storlek ska fastställas från fall till fall.

Administreringssätt

Oral användning.

Detta läkemedel kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Nedsatt leverfunktion (bilirubinnivåer > 5 mg/dl [85,5 µmol/l], se avsnitt 4.2)
- Alkoholmissbruk
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min, se avsnitt 4.2)
- Befintliga blodsjukdomar såsom benmärgshyperplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi
- Immunbristsjukdom
- Svåra akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och hiv
- Stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Samtidig vaccination med levande vacciner får inte utföras

För icke-onkologiska indikationer även
Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Förskrivaren ska ange på receptet vilken veckodag läkemedlet ska tas.
Förskrivaren ska säkerställa att patienten förstår att metotrexat endast ska tas en gång per vecka.
Patienterna ska informeras om vikten av att ta läkemedlet en gång per vecka.
Patienterna ska följas upp på lämpligt sätt under behandlingen så att tecken på eventuella toxiska effekter eller biverkningar kan upptäckas och utvärderas så snart som möjligt.
Således ska metotrexat endast administreras av eller under överinseende av läkare som har kunskap och erfarenhet av behandling med antimetaboliter.
Särskilt noggrann uppföljning av patienten krävs efter genomgången strålbehandling (särskilt av bäckenet), vid nedsatt funktion i 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 eller till och med dödliga reaktioner, ska patienten få utförlig information av behandlande läkare om de risker som finns (samt tidiga tecken och symtom på toxicitet) och rekommenderade säkerhetsåtgärder. Patienterna ska informeras om att de omedelbart måste informera läkaren om symtom på överdosering uppkommer och att symtomen på överdosering måste kontrolleras (inklusive regelbundna laboratorieprover).
Doser som överstiger 20 mg (10 ml)/vecka associeras med påtagligt ökad toxicitet, särskilt benmärgsdepression.

På grund av den fördröjda 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 användas med största försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med signifikant leversjukdom, i synnerhet om denna är/var alkoholrelaterad.

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka nedsatt fertilitet, oligospermi, menstruationsstörningar och amenorré hos människa under och en kort tid efter behandlingsutsättning, samt även spermatogenes och oogenes under den period då det administreras. Dessa effekter förefaller vara reversibla vid utsättning av behandling.

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fostermissbildningar hos människa. Möjliga effekter på reproduktion, missfall och medfödda missbildningar ska därför diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6).

Vid icke-onkologiska indikationer måste graviditet uteslutas innan metotrexat används. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder

Innan behandling inleds eller återupptas efter en återhämtningsperiod

Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter, leverenzym, bilirubin, serumalbumin, thoraxröntgen och njurfunktionstester. Om det är 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 att tidiga tecken på toxicitet ska kunna upptäckas (se avsnitt 4.2).

- Undersökning av munhåla och svalg avseende slemhinneförändringar.

- Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyter. Metotrexatinducerad hematopoetisk hämning, orsakad av metotrexat, kan uppkomma 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 läkaren. Patienter som samtidigt tar hematotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid) ska följas upp noga med avseende på blodkroppsräkning och trombocyter. Leverfunktionstester – Behandling ska inte sättas in och pågående behandling ska avbrytas vid tecken på ihållande eller signifikanta avvikelser i leverfunktionstester, andra icke-invasiva utredningar av leverfibros eller leverbiopsier.

Tillfälliga ökning av transaminaser till två eller tre gånger den övre normalgränsen har rapporterats hos patienter med en frekvens på 13-20 %. Ihållande ökning av leverenzymerna och/eller minskning av serumalbumin kan vara tecken på svår hepatotoxicitet. Vid en kvarstående ökning av leverenzymerna bör man överväga att minska dosen eller sätta ut behandlingen.

Histologiska förändringar, fibros och i mycket sällsynta fall levercirros kanske inte föregås av avvikande leverfunktionstester. Vid cirros förekommer det att transaminaserna är normala. Således ska icke-invasiva diagnostiska metoder för kontroll av leverns tillstånd övervägas, i tillägg till leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas på individuell basis och med hänsyn till patientens samtidiga sjukdomar, anamnes och risker relaterade till biopsi. Riskfaktorer för hepatotoxicitet inkluderar tidigare högt alkoholintag, kvarstående ökning av leverenzymerna, anamnes på leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjen, diabetes mellitus, fetma och tidigare kontakt med hepatotoxiska läkemedel eller kemikalier och långvarig metotrexatbehandling.

Ytterligare hepatotoxiska läkemedel ska inte ges under behandling med metotrexat om det inte är absolut nödvändigt. Alkoholintag bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.5). Noggranna kontroller av leverenzymerna ska ske hos patienter som samtidigt tar andra hepatotoxiska läkemedel.

Ökad försiktighet ska iaktas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har uppkommit under metotrexatbehandling utan någon ökning av transaminaser.

- Njurfunktionen ska kontrolleras genom njurfunktionstester och urinanalyser. Om serumkreatininnivåerna 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 än 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 torr, icke-produktiv hosta) eller icke-specifik pneumoni som debuterar under behandlingen med metotrexat kan vara tecken på potentiellt farliga skador och kräva behandlingsavbrott och noggranna kontroller. Även om den kliniska bilden är skiftande har patienter med metotrexatinducerad lungsjukdom ofta feber, hosta, dyspné eller hypoxemi. Thoraxröntgen måste utföras för att utesluta infektion. Akut eller kronisk interstitiell pneumoni, ofta i samband med blodeosinofili, kan uppkomma 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 thoraxröntgen) ska utföras för att utesluta infektion och tumörer. Om metotrexatinducerad 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. Metotrexatinducerade lungsjukdomar som pneumoni kan uppkomma 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 [3,75 ml] per vecka).

Opportunistiska infektioner kan uppkomma under behandling med metotrexat, såsom *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, som kan ha dödlig utgång. Om en patient får lungsymtom ska risken för *Pneumocystis jiroveci*-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 oftare. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av läkemedel som påverkar elimineringen av metotrexat, orsakar njurskador (t.ex. NSAID-preparat), eller potentiellt kan hämma hematopoesen.

Om riskfaktorer såsom nedsatt 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 svaret på vaccinationer och påverka resultaten av immunologiska tester. Samtidig vaccination med levande vacciner ska inte utföras.

Maligna lymfom

Maligna lymfom kan uppkomma hos patienter som får låga doser metotrexat och i dessa fall måste behandlingen avbrytas. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytotoxisk behandling sättas in.

Pleurautgjutning eller ascites

Pleurautgjutning och ascites ska dräneras innan metotrexatbehandling påbörjas (se avsnitt 4.2).

Tillstånd som medför dehydrering såsom kräkningar, diarré eller stomatit

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

Det är viktigt att fastställa en eventuell ökning av mängden aktiv substans inom 48 timmar efter behandlingsstart, 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 uppkomma. Efter 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 sätts in rekommenderas mätning av vitamin B12-nivåer, särskilt hos vuxna över 50 år, eftersom folsyra kan dölja vitamin B12-brist.

Vitaminprodukter

Vitaminpreparat eller 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

Strålningssinducerad dermatit och solskador kan återkomma under metotrexatbehandling ("recall"-

reaktion). Psoriasislesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Hudtoxicitet

Svåra, 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 uppkommit hos cancerpatienter som behandlats 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 dödligt 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

Risken för en interaktion mellan NSAID-preparat och metotrexat ska beaktas hos patienter som får en låg metotrexatdos, särskilt om patienten har nedsatt njurfunktion. Om kombinationsbehandling krävs ska blodstatus och njurfunktion kontrolleras. Försiktighet ska iakttas om NSAID-preparat och metotrexat administreras inom 24 timmar, eftersom metotrexatnivån i plasma i detta fall kan öka och leda till toxiska effekter. Djurstudier visade att administrering av NSAID-preparat, inklusive salicylsyra, resulterade i minskad tubulär utsöndring av metotrexat och därmed ökade dess toxiska effekter. I kliniska prövningar där NSAID-preparat och salicylsyra gavs som adjuvans till metotrexat till patienter med reumatoid artrit sågs emellertid ingen ökning av biverkningar. Behandling av reumatoid artrit med sådana läkemedel kan fortsätta under lågdosbehandling med metotrexat, men endast under noggrann medicinsk övervakning.

Patienter som tar potentiellt hepatotoxiska läkemedel under metotrexatbehandling (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) ska följas upp noggrant med avseende på ökad levertoxicitet. Alkoholintag bör undvikas under behandling med metotrexat (se avsnitt 4.4). Regelbundet alkoholintag och administrering av ytterligare hepatotoxiska läkemedel ökar sannolikheten för hepatotoxiska biverkningar av metotrexat.

Administrering av ytterligare hematotoxiska läkemedel (t.ex. metamizol) ökar sannolikheten för svåra hematotoxiska biverkningar av metotrexat.

Det är viktigt att vara medveten om farmakokinetiska interaktioner mellan metotrexat, antikonvulsiva läkemedel (minskad metotrexathalt i serum) och 5-fluorouracil (ökad halveringstid för 5-fluorouracil).

Salicylater, fenylobutazon, difenylhydantoin (= fenytoin), barbiturater, lugnande medel, orala preventivmedel, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, tiaziddiuretika, orala blodsockersänkande medel, doxorubicin och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från serumalbuminbindningen och ökar därmed biotillgängligheten och toxiciteten (indirekt dosökning). Probenecid och svaga organiska syror kan också minska den tubulära utsöndringen av metotrexat och därmed leda till indirekt dosökning.

Antibiotika, såsom penicillin, glykopeptider, sulfonamider, ciprofloxacin och cefalotin, kan i enstaka fall minska renalt clearance av metotrexat och leda till ökade koncentrationer av metotrexat i serum, åtföljt av hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika, kan minska upptaget av metotrexat i tarmen eller påverka den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma tarmfloran eller bakteriemetabolismen.

Om (tidigare) behandling skett med läkemedel som kan ha biverkningar på benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) måste risken för hematopoetiska störningar beaktas.

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

Omvänt kan samtidig administrering av läkemedel som innehåller folinsyra eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller derivat försämra effekten av metotrexat.

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

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

Användning av dikväveoxid förstärker effekten av metotrexat på folatmetabolism och ger ökad toxicitet såsom allvarlig, oförutsägbar myelosuppression, stomatit och vid intratekal administrering ökad, svår, oförutsägbar neurotoxicitet. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat ska samtidig användning av dikväveoxid och metotrexat undvikas.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare, såsom omeprazol eller pantoprazol, kan leda till interaktioner. Samtidig administrering av metotrexat och omeprazol har lett till fördröjd renal utsöndring av metotrexat. I ett fall, där metotrexat kombinerades med pantoprazol, hämmades den renala elimineringen av metaboliten 7-hydroximetotrexat, med myalgi och frossa som följd.

Användning av prokarbazin under högdosbehandling med metotrexat ökar risken för nedsatt njurfunktion.

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.

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni. Särskilt vid ortopedisk kirurgi, där infektionsrisken är hög, måste kombinationsbehandling med metotrexat och immunmodulerande läkemedel ske med försiktighet.

Kolestyramin kan öka den icke-renala elimineringen av metotrexat genom att påverka den enterohepatiska cirkulationen.

Risken för fördröjd metotrexatclearance ska beaktas vid kombination med andra cytostatika.

Strålbehandling under användning av metotrexat kan öka risken för mjukdels- och skelettnekros. Metotrexat kan minska clearance av teofyllin. Teofyllinnivåerna i serum ska därför kontrolleras under samtidig behandling med metotrexat.

Samtidig administrering av merkaptopurin och metotrexat kan öka biotillgängligheten för merkaptopurin, möjligen som resultat av hämmad nedbrytning av merkaptopurin. 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 undvikas under metotrexatbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och 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. 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.

Preventivmedel för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara gentoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för gentoxiska 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 rekommenderas sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partner att använda tillförlitlig preventivmetod under behandling av den manliga patienten och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandling eller i 6 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 angående risken för behandlingsrelaterade skadliga effekter på barnet. 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 kraftig human teratogen och medför en ökad risk för spontana aborter, intrauterin tillväxthämning och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet.

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

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexatexponering 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 har avbrutits 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 graviditeten eller om patienten blir gravid när hon tar metotrexat ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

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. Vid onkologiska indikationer bör alla kvinnor som planerar att bli gravida konsultera ett genetiskt rådgivningscenter, om möjligt redan före behandlingen, och män bör söka råd beträffande möjligheten till spermaförvaring före behandlingsstarten eftersom metotrexat kan vara gentoxiskt i högre doser (se avsnitt 4.4).

Amning

Eftersom metotrexat passerar till bröstmjolk och kan orsaka toxicitet hos barn som ammas, är behandling kontraindicerad under amning (se avsnitt 4.3). Amning ska således avbrytas före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metotrexat har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom symtom i centrala nervsystemet såsom trötthet, yrsel och dåsig het kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I allmänhet anses biverkningarnas incidens och svårighetsgrad vara dosrelaterade.

Vid antineoplastisk behandling är myelosuppression och mukositet de vanligaste dosbegränsande biverkningarna av metotrexat. Reaktionernas svårighetsgrad beror på dos, doseringsmetod och behandlingens varaktighet. Mukositet uppkommer generellt 3 till 7 dagar efter att behandlingen med metotrexat har påbörjats, 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 biverkningarna av metotrexat är benmärgssuppression, lungtoxicitet, levertoxicitet, njurtoxicitet, neurotoxicitet, tromboemboliska händelser, anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

De oftast förekommande (mycket vanliga) biverkningarna av metotrexat är gastrointestinala besvär (t.ex. stomatit, dyspepsi, buksmärta, illamående, aptitförlust) och avvikande leverfunktionsvärden (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), bilirubin och alkaliskt fosfat). Andra ofta förekommande (vanliga) biverkningar är leukopeni, anemi, trombopeni, huvudvärk, trötthet, dåsig het, pneumoni, interstitiell alveolit/pneumonit som ofta är associerad med eosinofili, orala sår, diarré, exantem, erytem och pruritus.

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

De flesta biverkningar är reversibla om de upptäcks tidigt. Om biverkningar upptäcks ska antingen dosen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga motåtgärder vidtas (se avsnitt 4.9). Metotrexat ska endast återinsättas med största försiktighet, efter noggrant övervägande av behandlingsbehovet och med ökad kontroll avseende eventuellt återkommande biverkningar.

Biverkningsfrekvenserna 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).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och			Lymfom ¹			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
polyper)						
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni, anemi	Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska sjukdomar	Megaloblastisk anemi	Benmärgsdepression (allvarliga förlopp), aplastisk anemi, lymfoproliferativa sjukdomar ² , eosinofili, neutropeni, lymfadenopati	Blödningar
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, trötthet, dåsig	Kramper, yrsel, förvirring	Hemipares, pares	Cerebralt ödem, akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar), letargi, övergående subtil kognitiv dysfunktion, psykos, afasi, smärta, muskulär asteni eller parestesi/hypoestesi, smakförändringar (metallsmak), irritation, dysartri, ovanliga kranieella förmimmelser, tinnitus	Encefalopati/leukoencefalopati
Ögon				Svåra synstörningar	Retinopati, konjunktivit	
Hjärtat				Perikardit, perikardiell effusion, perikardiell tamponad		
Blodkärl				Tromboemboliska reaktioner (t.ex. arteriell och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinal ventrombos, lungemboli), hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Interstitiell alveolit/pneumoni (kan vara dödlig)	Lungfibros	Respiratorisk paralys, reaktioner som liknar bronkialastma, såsom hosta, dyspné och patologiska förändringar på lungfunktionstester, faryngit	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumoni och andra lunginfektioner, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, pleurautgjutning	Pulmonell alveolär blödning ³
Magtarmkanalen ³	Aptitförlust, illamående, kräkningar,	Diarré	Ulceration och blödning i magtarmkanalen	Pankreatit, enterit, malabsorption, melena, gingivit	Toxisk megakolon, hematemes	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	buksmärta, inflammation och ulceration i slemhinnorna i munhåla och svalg, stomatit, dyspepsi					
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymvärden (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaliskt fosfat och bilirubin)		Leversteatos, fibros och cirros, sänkt serumalbumin	Akut hepatit och levertoxicitet	Akut leverdegeneration, leversvikt, reaktivering av kronisk hepatit	Hepatit och leversvikt ⁴
Hud och subkutan vävnad		Erytem, exantem, pruritus	Svåra toxiska manifestationer: vaskulit, herpetiforma hudruptioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), ökning av reumatiska noduli, smärtsamma erosioner i psoriasisplack, ljusöverkänslighet, ökad hudpigmentering, håravfall, försämrad sårhäkning, urtikaria	Ökade pigmentförändringar på naglarna, onykolys, akne, petekier, blåmärken, erythema multiforme, kutana erytematösa eruptioner och psoriasislesioner kan förvärras vid samtidig UV-behandling, strålningsdermatit och solskador kan återkomma ("recall"-reaktion)	Akut paronyki, furunkulos, telangiektasi, hidradenit	Hud exfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Osteoporos, artralgi, myalgi	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundär till lymfoproliferativa sjukdomar)
Njurar och urinvägar			Nefropati, inflammation och ulceration i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri	Njursvikt, oliguri, anuri, azotemi	Proteinuri	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Vaginal inflammation och ulceration	Oligospermi, menstruationsstörning	Infertilitet, förlorad libido, impotens, vaginalflytning, gynekomasti	
Infektioner och infestationer		Infektioner	Opportunistiska infektioner (ibland dödliga)	Herpes zoster	Blodförgiftning Cytomegalovirus-inducerade infektioner	Nokardios, histoplasma och cryptococcus mycosis, disseminerad herpes simplexinfektion
Immunsystemet			Allergiska reaktioner, anafylaktisk chock, feber, frossa		Immunsuppression, allergisk vaskulit (allvarligt toxiskt symptom), hypogammaglobulinemi	
Endokrina systemet				Diabetes mellitus		
Psykiska störningar			Depression	Humörsvängningar	Insomni	
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället					Feber	Ödem

¹ kan vara reversibelt – se avsnitt 4.4

² Lymfom/lymfoproliferativa sjukdomar: det har förekommit rapporter om enstaka fall av lymfom och andra lymfoproliferativa sjukdomar som klingade av i ett antal fall efter att behandling med metotrexat sattes ut.

³ har rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer

⁴ se anmärkningar om leverbiopsi i avsnitt 4.4

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn och ungdomar förväntas vara desamma som hos vuxna.

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

PL 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Symtomen efter oral överdosering drabbar främst de hematopoetiska och gastrointestinala systemen. Symtomen är leukocytopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, myelosuppression, mukositis, stomatit, oral ulceration, illamående, kräkningar, gastrointestinala sår och blödning.

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

Kalciumfolinat är den specifika antidoten som neutraliserar de toxiska biverkningarna av metotrexat. Vid oavsiktlig överdosering ska samma dos av kalciumfolinat eller högre än den tillförda metotrexatdosen ges intravenöst eller intramuskulärt inom 1 timme och doseringen ska fortsätta tills serumnivåerna av metotrexat ligger under 10^{-7} mol/l.

Vid kraftig överdosering kan vätsketillförsel och alkalisering av urinen krävas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda elimineringen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermitterande hemodialys med en dialysapparat med hög flödes hastighet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, antimetaboliter, folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA01

Verkningsmekanism

Metotrexat är en folsyraantagonist som, i egenskap av antimetabolit, tillhör klassen cytotoxiska aktiva substanser. Det utövar sin verkan genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar således DNA-syntesen.

Det har ännu inte gått att klarlägga om effekten av metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller immunsuppressiv effekt, eller i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av extracellulär adenosinkoncentration vid inflammerade ställen bidrar till denna effekt.

Snabbt prolifererande vävnad såsom maligna celler, benmärg, fetala celler, hudepitel och slemhinna är generellt känsligare för denna verkan av metotrexat. Cellproliferationen är vanligtvis större i maligna tumörer än i normal vävnad och metotrexat kan därför utöva en ihållande effekt på den maligna vävnadens tillväxt, utan att orsaka irreversibla skador på normal vävnad.

Vid psoriasis är cellproliferationen i epitelet betydligt ökad jämfört med i normal hud. Denna skillnad i proliferationshastighet är utgångspunkten för användning av metotrexat vid särskilt svår, generaliserad behandlingsresistent psoriasis och psoriasisartrit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas metotrexat från magtarmkanalen. Vid administrering i låga doser ($7,5 \text{ mg/m}^2$ till 80 mg/m^2 kroppsyta), är den genomsnittliga biotillgängligheten för metotrexat cirka 70 %, men avsevärda skillnader hos samma individ och mellan olika individer kan förekomma (25-100 %). Maximala serumkoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar.

Data från en randomiserad prövning på patienter med juvenil reumatoid artrit (i åldern 2,8 till 15,1 år) visade på större oral biotillgänglighet för metotrexat i fastande tillstånd. Hos barn med JIA ökade den dosnormaliserade arean under kurvan plasmakoncentration-tid (AUC) för metotrexat med barnens

ålder, och var lägre än hos vuxna. Dosnormaliserad AUC för metaboliten 7-hydroximetotrexat var inte åldersberoende.

Distribution

Metotrexat är till cirka 50 % bundet till serumproteiner. Efter distribution ansamlas det främst i levern, njurarna och mjälten i form av polyglutamater, som kan finnas kvar i veckor eller månader.

Genomsnittlig terminal halveringstid är 6-7 timmar, med avsevärda variationer (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas upp till fyra gånger hos patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutning, ascites).

Metabolism

Cirka 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Eliminering

Utsöndring sker främst i oförändrad form genom glomerulär filtration och aktiv utsöndring i proximala njurtubuli.

Cirka 5-20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Uttalad enterohepatisk cirkulation äger rum.

Vid nedsatt njurfunktion fördröjs elimineringen avsevärt. Det är inte känt om nedsatt leverfunktion leder till nedsatt eliminering.

Metotrexat passerar placentarriären hos råttor och apa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

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

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råttor, mus och hamster visade inga tecken på karcinogen potential hos metotrexat. Metotrexat indicerar gen- och kromosommutationer *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt hos människa misstänks.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Teratogena effekter har observerats hos fyra arter (råttor, mus, kanin och katt). Hos rhesusapor uppkom inte några missbildningar jämförbara med dem som ses hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt kalciumvätefosfat

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Mikrokristallin cellulosa

Talk

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: Bärnstensfärgad PVC-film och blisterfolie av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 10 tabletter, 12 tabletter, 15 tabletter, 20 tabletter, 24 tabletter, 25 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 50 tabletter eller 100 tabletter

Perforerad endosblister av PVC/Alu i förpackningsstorlekar med 10 x 1, 12 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 24 x 1, 25 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Korrekt procedur för säker hantering av cytotoxiska medel ska användas. Engångshandskar ska användas vid hantering av metotrexattabletter. Gravida kvinnor ska, om möjligt, inte hantera metotrexattabletter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 34785

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.04.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.09.2022