

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methotrexate Accord 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg metotreksaati.
5 ml lahust sisaldab 500 mg metotreksaati.
10 ml lahust sisaldab 1000 mg metotreksaati.
50 ml lahust sisaldab 5000 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml sisaldab 10,60 mg (0,461 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kollane lahus, mille pH on 7,0 kuni 9,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Age lümfoidne leukeemia, mitte-Hodgkini lümfoomid, osteosarkoom, rinnanäärmevähi adjuvantravi, kaugelearenenud rinnanäärmevähk, metastaseerunud või retsiveerunud pea- ja kaelapiirkonna vähk, koorionkartsinoom ja teised trofoblasti pahaloomulised kasvaja, kaugelearenenud kusepõie vähk.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

HOIATUSED

Annus peab olema täpselt reguleeritud sõltuvalt kehapindalast, juhul kui metotreksaati kasutatakse **pahaloomuliste haiguste** raviks.

Metotreksaadi **vale annustamine** võib põhjustada tõsiseid, sh surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid.

Tervishoiutöötajaid ja patsiente tuleb täpselt teavitada toksilistest toimetest.

Methotrexate Accord 100 mg/ml on hüpertooniline ja seda ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamisviis

Ravi metotreksaadiga võib alustada tsütostaatilises ravis märkimisväärselt kogunud arst või see peab toimuma temaga konsulteerides.

Metotreksaati võib manustada intramuskulaarselt, intravenoosselt või intraarteriaalselt. Methotrexate Accord 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat on hüpertooniline ja seda ei tohi manustada intratekaalselt. Annus arvutatakse tavaliselt m² kehapinna või kehakaalu kohta. Metotreksaadi

manustamisel üle 100 mg on alati vajalik järgnevalt manustada foliinhapet (vt „Kaltsiumfolinaat-kaitse“).

Metotreksaadi soovituslik manustamine ja annustamine erinevatel näidustustel on väga erinev. Allpool on toodud mõned tavalised annused, mida on kasutatud erinevate näidustuste korral. Ükski neist annustest ei ole standardravi. Metotreksaadi ravi manustamise ning suurte ja väikeste annuste soovitus on erinevad, mistõttu on toodud vaid kõige levinumad juhised. Annustamist, manustamisviisi ja manustamissagedust tuleb vaadata kehtivast ravijuhendist.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

Annustamine

Metotreksaati võib manustada tavalise väikeannuselise raviskeemina, keskmiseannuselise raviskeemina ja suureannuselise raviskeemina.

Tavaline väikeannuselise raviskeem: 15...50 mg/m² kehapindala kohta nädalas intravenoosselt või intramuskulaarselt üks või mitu annust. 40...60 mg/m² kehapinna kohta (pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks) üks kord nädalas intravenoosse boolussüstina.

Keskiseannuselise raviskeem: 100 mg/m² kuni 1000 mg/m² kehapindala kohta üksikannusena. Kaugelearenenud lamerakk epiteeli ja kusepõie vähi korral manustada keskmine metotreksaadi annus 100...200 mg/m² (vt „Kaltsiumfolinaat-kaitse“).

Suureannuselise raviskeem: Mitmete pahaloomuliste haiguste, sealhulgas pahaloomuline lümfoom, äge lümfoidne leukeemia, osteosarkoom ja metastaasidega koorionkartsinoom, raviks võib kasutada annust 1000 mg metotreksaati või rohkem m² kehapindala kohta manustatuna 24-tunnise ajavahemiku jooksul. Suureannuselise metotreksaat-ravile peab järgnema kaltsiumfolinaat-kaitse (vastavalt kehtivale ravijuhendile, vt „Kaltsiumfolinaat-kaitse“).

Kaltsiumfolinaat-kaitse

Kuna kaltsiumfolinaat-kaitse annustamisskeem sõltub suuresti metotreksaadi keskmise- või suureannuselise ravi korral annuse suurusest ja manustamisviisist, on kaltsiumfolinaat-kaitse annustamisskeem toodud metotreksaadi ravijuhendis. Seetõttu tuleb keskmise- või suureannuselise metotreksaadi ravi korral kaltsiumfolinaadi annustamist ja manustamisviisi vaadata kehtivast ravijuhendist.

Lisaks kaltsiumfolinaadi manustamisele on kaltsiumfolinaat-kaitse olulised osad need meetmed, mis tagavad metotreksaadi kiire eritumise (rohke uriinierituse säilitamine ja uriini leelistamine). Neerufunktsiooni jälgimiseks tuleb igapäevaselt määrata seerumi kreatiniin.

Täiskasvanud

Äge lümfoidne leukeemia (*Acute Lymphocytic Leukaemia, ALL*)

Ägeda lümfoidse leukeemiaga täiskasvanute raviks manustatakse remissiooni säilitamiseks metotreksaadi väike annus vastavalt kompleksravi juhistele. Metotreksaadi tavaline ühekordne annus jääb vahemikku 20-40 mg/m². ALL säilitusannus on 15-30 mg/m² üks või kaks korda nädalas.

Teised näited:

- 3,3 mg/m² kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega üks kord ööpäevas 4...6 nädalat.
- 2,5 mg/kg iga nädal.
- Suureannuselise raviskeem vahemikus 1 kuni 12 mg/m² (i.v 1...6 tundi) korratuna iga 1...3 nädala järel.
- 20 mg/m² kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega üks kord nädalas.

Rinnanäärmevähi

Esmase rinnanäärmevähi (positiivsete kaenlaaluste lümfisõlmedega) kombinatsioonravis on kasutatud lisaks radikaalsele mastektomiale tsüklofosfamidi, metotreksaadi ja fluorouratsiili tsükliilist

kombinatsioonravi. Metotreksaadi annus ravitsükli esimesel ja kaheksandal päeval on 40 mg/m² intravenoosselt. Ravi korratakse 3-nädalaste intervallidega. Kaugelearenenud rinnanäärmevähi korral võib metotreksaati manustada tsükliliselt kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega annuses 10...60 mg/m² intravenoosselt.

Osteosarkoom

Efektiivne on kombineeritud keemiaravi mitme tsütostaatikumiga. Lisaks suureannuselisele metotreksaadi ravile koos kaltsiumfolinaat-kaitsega, võib manustada doksorubiitsiini, tsisplatiini ja kombineeritult bleomütsiini, tsüklofosfamiidi ja daktinomütsiini (BCD). Metotreksaati kasutatakse suures annuses (8000...12 000 mg/m²) üks kord nädalas. Kui sellest annusest ei piisa maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks seerumis 10⁻³ mol/l infusiooni lõpuks, võib järgnevates ravitsüklites annust suurendada kuni 15 g/m². Vajalik on kaltsiumfolinaat-kaitse. Metotreksaati on kasutatud osteosarkoomi metastaatiliste juhtude raviks ka monoterapiana.

Eakad

Peab kaaluma annuse vähendamist seoses maksa ja neerutalitluse vähenemise ning madalate folaadivarudega, mis kaasneb vanuse suurenemisega.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatlikult. Annust tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensi ja seerumi metotreksaadi kontsentratsioonile:

- Kui kreatiniini kliirens (ml/min) on > 50, võib manustada 100% metotreksaadi annusest
- Kui kreatiniini kliirens (ml/min) on 20...50, võib manustada 50% metotreksaadi annusest
- Kui kreatiniini kliirens (ml/min) on < 20, ei tohi metotreksaati anda.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Metotreksaadi kasutamisel olulise olemasoleva või varem põetud, eriti alkoholist põhjustatud maksahaigusega patsientidel peab olema väga ettevaatlik või tuleb selle kasutamisest loobuda. Kui bilirubiini näitaja on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), on metotreksaat vastunäidustatud. Kui maksaensüümide aktiivsus pidevalt suureneb, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Lapsed

Lastel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega. Järgida vastavaid kehtivaid ravijuhendeid lastele (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Alkoholi kuritarvitamine.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min, vt lõik 4.2).
- Olemasolevad vere düskraasiad, nt luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või oluline aneemia.
- Tõsised, ägedad või kroonilised infektsioonid, nt tuberkuloos ja HIV.
- Suuõõne haavandid ja teadaolev äge seedetrakti haavand.
- Imetamine (vt ka lõik 4.6).
- Samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On teatatud surmavast toksilisusest seoses intravenoosse manustamisega annuse valearvestuse tõttu. Eriiline ettevaatus on vajalik annuse arvutamisel (vt lõik 4.2).

Raskete toksiliste reaktsioonide (mis võivad olla fataalsed) ohu tõttu tohib metotreksaati manustada ainult eluohtlike pahaloomuliste haiguste raviks. On esinenud surmajuhtumeid pahaloomuliste

kasvajate ravimisel metotreksaadiga. Arst peab patsienti teavitama raviga kaasuvatest ohtudest ja patsienti tuleb pidevalt arsti poolt jälgida.

Fertiilsus

On teatud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist viljakuse vähenemist, oligospermiat, menstruaaltsüklihäireid ja amenorröad, kahjustades manustamisperioodi ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Ravi lõpetamisel need toimed arvatavasti taanduvad.

Teratogeensus – risk reproduktiivsusele

Metotreksaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb fertiilses eas naispatsientidega arutada võimalikku toimet reproduktiivsusele ning raseduse katkemise ja väärarengute riski (vt lõik 4.6). Mitteonkoloogiliste näidustuste korral tuleb enne ravi alustamist ravimiga Methotrexate Accord kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Nõuanded meestele raseduse vältimiseks vt lõigus 4.6.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Metotreksaadiga (enamasti kombinatsioonis teiste immunosupressantidega) ravitavatel patsientidel on teatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML võib lõppeda surmaga ja seda tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid taastekivad või süvenevad.

Tuumorilahustussündroom

Nagu teised tsütotoksilised ained, võib ka metotreksaat põhjustada tuumorilahustussündroomi kiiresti paljuneva kasvajaga patsientidel. Sobiv toetav ravi ja farmakoloogilised meetmed võivad ära hoida või leevendada selliseid komplikatsioone.

Metotreksaat ja MSPVA-d

Metotreksaadi (tavaliselt suureannuselise ravi) ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) samaaegne ravi on põhjustanud ootamatuid raskeid (sh fataalseid) kõrvaltoimeid, nagu luuüdi supressioon, aplastiline aneemia ja seedetraktitoksilisus (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi metotreksaadiga ja kiiritusravi võib suurendada pehmete kudede nekroosi ja osteonekroosi ohtu.

Intravenoosse metotreksaadi manustamine võib põhjustada võimaliku fataalse lõpuga ägeda entsefaliidi ja ägeda entsefalopaatia juhte.

Metotreksaat ja pleuraefusioon või astsiit

Metotreksaat eritub aeglaselt vedeliku kogunemiskohast (nt pleuraefusioon, astsiit). Selle tulemuseks on pikenenud terminaalne poolväärtusaeg ja ootamatu toksilisus. Patsientidel, kellel esineb märkimisväärne vedeliku kogunemine, tuleb enne ravi alustamist vedelik dreeneerida ja soovitatav on vereplasmas metotreksaadi sisalduse jälgimine.

Ravi metotreksaadiga tuleb lõpetada, kui esinevad stomatiit, kõhulahtisus, veriokse või must väljaheide, kuna esineb oht hemorraagilise enteriidi või surma tekkeks sooleperforatsiooni või dehüdratsiooni tõttu (vt lõik 4.8).

Foolhappe puudusega seisundid võivad suurendada metotreksaadi toksilisust.

Suureannuselise metotreksaat-ravi korral ei tohi seda lahust segada lahustega, mis sisaldavad säilitusaineid (vt ka lõik 6.6).

Metotreksaadi lahuseid, mis sisaldavad säilitusainena bensüülalkoholi, ei soovitata kasutada imikutel. Imikutel pärast intravenoosse lahuse manustamist, mis sisaldab säilitusainena bensüülalkoholi, on

esinenud fataalse lõppega hingeldussündroomi. Sümptomiteks on kiirelt algavad hingamisteede probleemid, hüpotensioon, bradükardia ja kardiovaskulaarne kollaps.

Infektsioon või immunoloogilised seisundid

Metotreksaati tuleb kasutada erilise ettevaatusega infektsiooni esinemisel ja on tavaliselt vastunäidustatud teadaoleva immuunpuudulikkuse korral või kui see on leidnud laboratoorse kinnituse.

Tekkida võib kopsupõletik (mis mõnel juhul võib viia hingamispuudulikkuseni). Ravi ajal metotreksaadiga võivad esineda potentsiaalselt surmaga lõppevad oportunistlikud infektsioonid, sh *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletik. Kui patsiendil esinevad kopsusümptomid, tuleb arvestada võimaliku *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletikuga (vt lõik 4.8).

Vaktsineerimine

Metotreksaat võib mõjutada immunoloogiliste analüüside tulemusi. Metotreksaadiga ravi ajal vaktsineerimisel ei pruugi tekkida piisavat kaitset. Eriline ettevaatus on vajalik inaktiivsete krooniliste infektsioonide korral (nt *herpes zoster*, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), mis võivad aktiveeruda. Ravi ajal metotreksaadiga ei soovitata vaktsineerida elusvaktsiinidega.

Naha toksilisus: Fototoksilisuse ohu tõttu peavad patsiendid vältima päikesevalgust ja solaariumi.

Ravi jälgimine

Metotreksaadiga ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida, et avastada võimalikke toksilisuse nähte võimalikult vara. Analüüsid enne ravi algust peavad sisaldama täielikku vereanalüüsi koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga, maksaensüümide, B- ja C-hepatiidi infektsiooni, neerufunktsiooni analüüsi ja rindkere röntgenuurinut. Metotreksaadi toksiline toime võib esineda isegi väikeste annuste juures ja seetõttu on oluline jälgida hoolikalt ravi saavaid patsiente. Enamik kõrvaltoimeid on pöörduvad, kui need avastatakse varakult.

Pärast ravi alustamist, annuse muutmist või metotreksaadi plasmakontsentratsiooni suurenemise korral (nt dehüdratsioon) tuleb patsiente jälgida.

Luuüdi biopsia tuleb teostada vastavalt vajadusele.

Seerumi metotreksaadi taseme jälgimine võib oluliselt vähendada metotreksaadi toksilisust ja rutiinne seerumi metotreksaadi taseme jälgimine on vajalik olenevalt annusest või ravijuhendist.

Leukopeenia ja trombotsütopeenia esinevad tavaliselt 4 kuni 14 päeva pärast metotreksaadi manustamist. Harvadel juhtudel võib leukopeenia retsidiiv tekkida 12 kuni 21 päeva pärast metotreksaadi manustamist. Ravi metotreksaadiga võib jätkata vaid juhul, kui oodatav kasu ületab raske luuüdi supressiooni tekke riski (vt lõik 4.2).

Vereloome supressioon: Metotreksaadist põhjustatud vereloome supressioon võib tekkida äkki ja näiliselt ohutute annuste korral. Valgeliblede või trombotsüütide arvu järsu vähenemise korral tuleb ravi viivitamatult katkestada ja alustada sobivat toetavat ravi. Patsiente peab juhendama teatama kõikidest infektsioonile viitavatest nähtudest ja sümptomitest. Samaaegselt hematotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid, trimetoprim/kotrimoksasool ja tsütarabiin) kasutataval patsientidel tuleb hoolikalt jälgida vererakkude ja trombotsüütide arvu.

Maksafunktsiooni analüüsid: Erilist tähelepanu tuleb pöörata maksakahjustuse ilmnemisele. Maksafunktsiooni analüüside või maksabiopsia kõrvalekallete korral ei tohi ravi alustada või nende ilmnedes tuleb ravi katkestada. Need kõrvalekalded peaksid kahe nädala jooksul taanduma ning seejärel võib arst otsustada ravi taasalustada. Vaja on täiendavaid uuringuid, et selgitada, kas korduv maksafunktsiooni laboratoorne kontroll või III tüüpi kollageeni propeptiid on piisavad hepatotoksilisuse kindlakstegemisel. Seda tuleb hinnata igal üksikjuhul eraldi ning eristades riskiteguriteta patsiente selliste riskiteguritega patsientidest, nagu eelnev ülemäärane alkoholitarbimine, maksaensüümide püsivalt suur sisaldus, põetud maksahaigus, pärilik maksahaigus perekonnas, diabeet, rasvumine ning varasem oluline kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või keemiliste ainetega ja pikaajaline ravi metotreksaadiga või kumulatiivne annus 1,5 g või üle selle.

Maksaensüümide sisalduse kontroll seerumis: patsientidel on esinenud transaminaaside taseme ajutisi tõuse kaks kuni kolm korda üle normväärtuse ülemise piiri sagedusega 13% kuni 20%. Maksaensüümide püsiva tõusu korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Insuliinsõltuv diabeet

Insuliinsõltuva diabeediga patsiente tuleb hoolega jälgida, sest tekkida võivad maksatsirroos ja transaminaaside aktiivsuse tõus.

Metotreksaadi võimaliku toksilise toime tõttu maksale ei tohi ravi ajal metotreksaadiga kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid, välja arvatud, *kui see on tingimata vajalik*, ning tuleb hoiduda alkoholi tarvitamisest või vähendada seda miinimumini (vt lõik 4.5). Samal ajal teisi hepatotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutataval patsientidel tuleb maksaensüüme hoolikalt jälgida. Sama tuleb ka arvestada hematotoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel.

Metotreksaati väikestes annustes kasutataval patsientidel võib tekkida pahaloomuline lümfoom, mispuhul tuleb ravi katkestada. Kui lümfoom ei ilmuta spontaanse regressiooni märke, peab alustama tsütotoksilist ravi.

Neerufunktsioon: Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravi metotreksaadiga tuleb jälgida neerufunktsiooni analüüsides ja uriinianalüüsides, sest neerufunktsiooni kahjustus vähendab metotreksaadi eritumist, mis võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid.

Kui neerufunktsioon võib olla kahjustatud (nt eakatel), on vajalik neerufunktsiooni tähelepanelik jälgimine. See kehtib eriti siis, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis mõjutavad metotreksaadi eritumist, põhjustavad neerukahjustust (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) või võivad kahjustada vereloomet. Dehüdratsioon võib samuti suurendada metotreksaadi toksilisust. Soovitav on uriini leelistamine ja diureesi suurendamine.

Respiratoorne süsteem: Võib tekkida äge või krooniline interstitsiaalne pneumoniit, mida sageli seostatakse eosinofiiliaga ning on esinenud surmajuhtumeid. Tüüpiliste sümptomite hulka kuuluvad düspnoe, köha (eriti kuiv, kinnine köha) ja palavik, mida tuleb kontrollida igal visiidil. Patsiente tuleb teavitada pneumoniidihust ja vajadusest koheselt võtta ühendust arstiga, kui tekivad püsiv köha või düspnoe.

Peale selle on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud ka vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.

Respiratoorsete sümptomitega patsiendi ravi metotreksaadiga tuleb katkestada ja teostada põhjalik uuring infektsiooni välistamiseks (sh rindkere röntgenoloogiline uuring). Metotreksaadist põhjustatud kopsuhaiguse kahtluse korral tuleb alustada ravi kortikosteroididega ja ravi metotreksaadiga ei tohi taasalustada.

Kopsusümptomid vajavad kiiret diagnoosimist ja ravi katkestamist metotreksaadiga. Pneumoniit võib tekkida igasuguse annuse manustamisel.

Vitamiinipreparaadid või teised tooted, mis sisaldavad foolhapet, foliinhapet või nende derivaate võivad vähendada metotreksaadi efektiivsust.

Lapsed

Lastel tuleb metotreksaati kasutada ettevaatusega. Ravi määramisel järgida kehtivaid laste ravijuhiseid. Ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel, kellele manustati intravenoosselt keskmine annus metotreksaati (1 g/m²), suurenes ootamatult tõsiste neurotoksiliste sümptomite (enamasti generaliseerunud või fokaalsed krampid) esinemissagedus. Diagnostilistel röntgenuurinutel täheldati patsientidel sageli leukoentsefalopaatiat ja/või mikroangiopaatilist kaltsifikatsiooni.

Eakad

Eakatel patsientidel peab kaaluma suhteliselt madalaid annuseid alanenud maksa- ja neerufunktsiooni tõttu, aga ka madalama foolhappe reservi tõttu. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse varajaste nähtude suhtes.

Naatrium

Ravim sisaldab 194 mg naatriumi ühes soovitatavas maksimaalses ööpäevases annuses, mis on võrdne 9,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsiprofloksatsiin

Võib vähendada metotreksaadi eritumist (suurenenud toksilisuse risk).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

MSPVA-de preparaate ei tohi anda enne või samaaegselt koos metotreksaadi suurte annustega, kui seda kasutatakse osteosarkoomi raviks. Samaaegsel MSPVA-de ja metotreksaadi suurte annuste manustamisel on suurenenud ja pikaajaliselt püsinud seerumi metotreksaadi tasemed, mille tulemuseks on surm raske hematoloogilise ja gastrointestinaalse toksilisuse tõttu. Loomkatsetes on MSPVA-d ja salitsülaadid põhjustanud metotreksaadi tubulaarse sekretsiooni vähenemist ja sellega seonduvat toksilisuse tõusu suurenenud metotreksaadi taseme tõttu. Seetõttu tuleb MSPVA-sid ja metotreksaadi väikeseid annuseid manustada ettevaatusega.

Dilämmastikoksiid

Dilämmastikoksiidi kasutamine võimendab metotreksaadi toimet folaatide ainevahetusele, suurendades toksilisust, näiteks rasket prognoosimatut müelosupressiooni ja stomatiiti ning intratekaalse manustamise korral rasket prognoosimatut neurotoksilisust. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist vältida.

Leflunomiid

Metotreksaat koos leflunomiidiga võib suurendada pantsütopeenia ohtu.

Probenetsiid

Probenetsiid võib vähendada metotreksaadi tubulaarset eritumist, mistõttu selle kasutamist koos metotreksaadiga tuleb vältida.

Penitsilliinid

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit. Suure- ja väikeseannuselise metotreksaadiga koosmanustamisel on täheldatud hematoloogilist ja gastrointestinaalset toksilisust.

Suukaudsed antibiootikumid

Suukaudsed antibiootikumid, nt tetratsükliinid, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid võivad vähendada metotreksaadi imendumist või mõjutada enterohepaatilist tsirkulatsiooni soole mikrofloora inhibeerimise või bakteriaalse metabolismi alla surumise teel. Üksikjuhtudel on trimetoprim/sulfametoksasool suurendanud luuüdi supressiooni metotreksaadiga ravi saavatel patsientidel, ilmselt tänu vähenenud tubulaarsekretsioonile ja/või täiendavale folaadivastasele toimele.

Kemoterapeutikumid

Metotreksaadi manustamisel suurtes annustes koos potentsiaalselt nefrotoksiliste kemoterapeutiliste ainetega (nt tsisplatiin) suureneb neerutoksilisus.

Kiiritusravi

Samaaegne ravi metotreksaadiga ja kiiritusravi võib suurendada pehmete kudede nekroosi ja osteonekroosi ohtu.

Tsütarabiin

Samaaegne ravi tsütarabiini ja metotreksaadiga võib suurendada raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete ohtu alatest peavalust kuni halvatuseni, kooma ja insuldisarnaste episoodideni.

Hepatotoksilised preparaadid

Hepatotoksilisuse suurenemise ohtu metotreksaadi manustamisel samaaegselt teiste hepatotoksiliste preparaatidega ei ole uuritud. Siiski on sellistel juhtudel esinenud hepatotoksilisust. Patsiente, kes ravi ajal metotreksaadiga saavad samaaegselt teisi potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid, asatiopriin, sulfasalasiin, retinoidid), peab hoolikalt jälgima võimaliku suurenenud hepatotoksilisuse tõttu.

Teofülliin

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit. Seetõttu tuleb samaaegsel ravil metotreksaadiga kontrollida teofüllüüni sisaldust veres.

Merkaptopuriin

Metotreksaat suurendab merkaptopuriini sisaldust vereplasmas. Seetõttu võib samaaegse ravi korral osutada vajalikuks annuse kohandamine.

Ravimid, millel on kõrge seonduvus plasmavalkudega

Metotreksaat seondub osaliselt seerumi albumiiniga. Muud ravimid, millel on kõrge seonduvus, nagu salitsülaadid, fenüülbutasoon, fenütoiin ja sulfoonamiidid, võivad suurendada metotreksaadi toksilisust tõrjudes metotreksaadi välja sidemest seerumi albumiiniga.

Furosemiid

Samaaegne furosemiidi ja metotreksaadi manustamine võib põhjustada suurenenud metotreksaadi taset tubulaarsekretsiooni konkureeriva inhibeerimise tõttu.

Vitamiinid

Vitamiinipreparaadid, mis sisaldavad foolhapet või selle derivaate, võivad vähendada süsteemselt manustatava metotreksaadi efektiivsust, teisalt võib foolhappepuudus suurendada metotreksaadi toksilisuse riski.

Prootonpumba inhibiitorid

Kirjanduse andmetel on samaaegne prootonpumba inhibiitorite ja metotreksaadi, eriti suurte annuste, manustamisel, suurenenud ja pikaajaliselt püsinud seerumi metotreksaadi ja/või selle metaboliitide tasemed, mis võib viia metotreksaadi toksilisuseni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad metotreksaadi ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärarengute riskist ja usaldusväärsete meetoditega, näiteks rasedustesti abil, tuleb välistada rasedus. Ravi ajal tuleb rasedustesti vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastast meetodit ei ole mõnda aega kasutatud) korrata. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses raseduse vältimise ja planeerimisega.

Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas metotreksaat satub seemnerakkudesse. Loomkatsetes on tõendanud metotreksaadi genotoksiline toime ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud väikeses annuses metotreksaati (vähem kui 30 mg nädalas), väärarengute või raseduse katkemise risk suurem. Suuremate annuste kasutamise kohta ei ole piisavalt andmeid, et hinnata väärarengute või raseduse katkemise riski pärast meespartneri kokkupuudet.

Ettevaatusabinõuna on seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel soovitatav kasutada ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi ravi ajal metotreksaadiga ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud. Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist patsient rasestub, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalsel arengul. Loomkatsetes on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisus, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärarenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südame-veresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärarengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasise kasvupeetuse ja kaasasündinud väärarengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

- Iseneelik abort tekkis 42,5%-l naistest, kes kasutasid raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati, võrreldes 22,5%-ga naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6%-l elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes ligikaudu 4%-ga elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärarengute riski, eriti onkoloogilistel näidustustel tavapäraselt kasutatavate annuste korral.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

Kui metotreksaati kasutatakse onkoloogilistel näidustustel, ei tohi seda manustada raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril. Igal üksikjuhtumil tuleb hinnata, kas ravi kasulikkus on suurem kui võimalik risk lootele. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient ravi ajal metotreksaadiga rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest riskidest lootele.

Imetamine

Metotreksaat imendub rinnapiima koguses, mis võib põhjustada toksilisuse nähte imikul isegi terapeutilistes annustes. Seetõttu tuleb enne ravi metotreksaadiga imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruaaltsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel kõnealused toimed pärast ravi lõpetamist taandusid. Metotreksaadi kasutamisel onkoloogilistel näidustustel on soovitatav, et rasedust planeerivad naised konsulteeriks enne ravi alustamist võimaluse korral geneetilise nõustamise keskusega ning et mehed küsiks enne ravi alustamist nõu sperma säilitamise võimaluste kohta, sest suurtes annustes võib metotreksaat olla genotoksiline (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal võivad tekkida kõrvaltoimed, nagu väsimus ja pearinglus, mis võivad mõjutada reaktsioonikiirust ja otsustusvõimet. Seda tuleb arvesse võtta näiteks autojuhtimisel või suurt täpsust nõudvate tööde tegemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Tavaline ja suureannuseline ravi

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sõltuvad metotreksaadi annuse suuruselt, ravi kestusest ja manustamisviisist, kuid kõrvaltoimed võivad esineda isegi väikeste annuste korral ja ravi igas staadiumis. Enamik kõrvaltoimeid on varakult avastatuna pöörduvad. Raske reaktsiooni tekkides tuleb vähendada annust või ravi katkestada ning tarvitusele võtta vastavad meetmed (vt lõik 4.9). Ravi taasalustamisel metotreksaadiga peab olema ettevaatlik, kaaludes hoolikalt ravi vajalikkust. Vajalik on suurem valvsus toksilisuse võimaliku taastekke suhtes.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on haavandiline stomatiit, leukopeenia, iiveldus ja kõhupuhitus. Teised sagedasemad kõrvaltoimed on halb enesetunne, ebataoline väsimus, külmavärinad ja palavik, pearinglus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele. Foolhappe manustamine metotreksaadi suurte annustega ravimisel neutraliseerib või leevendab mitmeid kõrvaltoimeid. Leukopeenia nähtude ilmnemisel on soovitatav ravi ajutiselt lõpetada.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Herpes zoster</i>			Sepsis, oportunistlikud infektsioonid (mõnedel juhtudel võivad lõppeda surmaga), tsütomegaloviirusest põhjustatud infektsioonid	
Südame häired				Perikardi efusioon, perikardiit, perikardi tamponaad		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia	Pantsütopeenia, agranulotsütoos, hematopoeetilised häired	Megaloblastiline aneemia	Raskekujuline luuüdi depressioon, aplastiline aneemia, lümfadenopaatia, eosinofiilia ja neutropeenia, lümfoproliferatiivsed häired	Hemorraagia, hematoom
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktoidsed reaktsioonid, allergiline vaskuliit		Immuno-supressioon, hüpagammaglobulineemia	
Ainevahetus- ja toitumishäired				<i>Diabetes mellitus</i>		
Psühhiaatrilised häired					Insomnia, kognitiivsed häired	Psühhooos
Närvisüsteemi häired		Peavalu, väsimus, uimasus	Vertiigo, segasus, depressioon, krambihood, krambid, entsefalopaatia	Raskekujuline nägemise häire, meeleolu muutused, parees, kõnehäired, sh düsartria ja afaasia, müelopaatia	Valu, lihasnõrkus või jäsemete paresteesia, müasteenia, maitsetundlikkuse muutused (metallimaitse), meningism (paralüüs, oksendamine), äge aseptiline meningiit	
Silma kahjustused				Nägemishäired, ähmane nägemine	Konjunktiviit, retinopaatia, mööduv pimedus/ nägemise kaotus, silmaümbruse turse,	

					blefariit, pisaravool, valguskartus	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)			Lümfoomi üksikjuhud, mis enamjaolt möödusid kui ravi metotreksaadiga katkestati		Tuumorilahustus-sündroom	
Vaskulaarsed häired			Vaskuliit	Hüpotensioon, trombemboolia juhud (sh arteriaalne ja tserebraalne tromboos, tromboflebiit, süvaveenide tromboos, reetina veenide tromboos, kopsuarteri emboolia)		Ajuturse, petehiad
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsutüüstused tingituna interstitsiaalsest alveoliidist/ pneumooniast ning sellega seotud surm (sõltumata metotreksaadi ravi annusest ja kestusest). Tüüpilised sümptomid võivad olla: üldine haigusseisund, kuiv ärritav köha, hingamisraskus, mis progresseerub rahuoleku düspnoeks, valu rindkeres, palavik. Nimetatud komplikatsioonide kahtluse korral, tuleb ravi metotreksaadiga koheselt katkestada ja välistada infektsioonid (sh pneumoonia)	Kopsufibroos	Farüingiit, apnoe, bronhiaalastma	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia, õhupuudus, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. On täheldatud ka infektsioone, sh pneumoonia. Pleuraefusioon	Äge kopsuturse
Seedetrakti häired	Isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, suu ja neelu limaskestade põletik ja haavandid (eriti esimese 24...48 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamist). Stomatiit, düspepsia	Kõhulahtisus (eriti esimese 24...48 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamist)	Seedetrakti haavandid ja verejooks, pankreatiit	Gingiviit, enteriit, meleena (veriroe), malabsorptsioon	Veriokse, toksiline megakoolon	
Maksa ja sapiteede häired	Maksaga seotud ensüümide sisalduse tõus		Rasvmaksa, fibroosi ja tsirroosi teke (ilmneb sageli	Äge hepatiit ja hepatotoksilisus	Kroonilise hepatiidi ägenemine, maksa äge degeneratsioon. Lisaks on täheldatud	Metaboolne häire

	(ALAT, ASAT, alkaalne fosfaataas ja bilirubiin)		vaatamata normaalsetele maksaensüümide väärtustele regulaarsel kontrollil); diabeetilised komplikatsioonid; albumiini sisalduse langus seerumis		<i>herpes simplex</i> hepatiit ja maksapuudulikkust (vt ka märkused maksabiopsia kohta, lõik 4.4)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Eksanteem, erüteem, sügelus	Urtikaaria, valgustundlikkus, väljendunud naha-pigmentatsioon, juuste väljalangemine, reumaatiliste sõlmede suurenemine, <i>herpes zoster</i> , psoriaatilise naastu valulik kahjustus; rasked toksilisuse reaktsioonid: vaskuliit, herpetiformne lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom)	Küünte pigmentatsiooni suurenemine, akne, petehhiad, ekhümoos, multiformne erüteem, erütematoosne lööve nahal	Furunkuloos, teleangiektasia, äge paronühhia. Lisaks on esinenud nokardioos, histoplasma ja <i>cryptococcus</i> mükoos ning dissemineeritud <i>herpes simplex</i> . Allergiline vaskuliit, higinäärmete põletik	Naha eksfoliatsioon/ eksfoliatiiv-dermatiit, naha nekroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Osteoporoos, artralgia, müalgia	Stress-luumurd		Lõualuu osteonekroos (lümfoproliferat iivsete häiretega kaasnev)
Neerude ja kuseteede häired			Kusepõie põletik ja haavandid (võimalik koos hematuuriaga), düsuuria	Neeru-puudulikkus, oliguuria, anuuria, asoteemia, hüperurikeemia, suurenenud seerumi kreatiniini ja uurea tasemed	Proteinuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupepõletik ja haavandid		Liibido langus, impotentsus, oligospermia, menstruatsiooni häire, eritis tupest, infertiilsus, günekomastia	
Üldised häired ja mansutamiskoha reaktsioonid			Rasked allergilised reaktsioonid kuni anafülaktilise šokini		Palavik, haavade häirunud paranemine	

Teatatud on ka järgmistest kõrvaltoimetest, kuid nende esinemissagedus ei ole tõestatud: *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (sealhulgas pöörduvad juhud), loote surm, loote kahjustused, abort.

Süsteemne organtoksilisus

Lümfoom

Metotreksaati väikestes annustes manustavatel patsientidel võib tekkida pahaloomuline lümfoom, mis võib pärast metotreksaadiga ravi katkestamist minna remissiooni ning ei vaja tsütotoksilist ravi. Kui lümfoom ei ilmuta spontaanse regressiooni märke, peab ravi metotreksaadiga katkestama ja alustama kohast ravi.

Hematoloogia

Metotreksaat võib pärssida vereloomet ja põhjustada aneemiat, aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat, leukopeeniat, neutropeeniat ja/või trombotsütopeeniat. Metotreksaati tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on pahaloomuline kasvaja ja vereloomet mõjutav haigus. Kasvaja ravimisel võib metotreksaati manustada üksnes juhul, kui võimalik kasu ületab luuüdi supressiooni tekkimise ohtu.

Kopsud

Metotreksaat võib põhjustada kopsuhaigust, sh äge või krooniline interstitsiaalne pneumoniit, mis on potentsiaalselt ohtlik tüsistus ja mis võib esineda ravitsükli mis tahes ajal. Seda kõrvaltoimet on täheldatud väikestes annustes ja see ei ole alati täielikult pöörduv. On esinenud surmajuhtumeid. Tüüpilised kopsusümptomid, nagu kuiv, kinnine köha, palavik, valu rindkeres, düspnoe, hüpokseemia ja kopsuröntgenil infiltraat kopsudes või mittespetsiifiline pneumoniit, mis tekib seoses metotreksaadi raviga, võivad viidata potentsiaalselt tõsistele kahjustustele, mistõttu on vajalik ravi lõpetamine ja hoolikas uurimine. Muutused kopsus võivad tekkida mistahes annuse puhul. Infektsiooni (sh pneumoonia) võimalus peab olema välistatud.

Seedetrakt

Kui tekib oksendamine, kõhulahtisus või stomatiit, millega kaasneb dehüdratsioon, tuleb ravi metotreksaadiga katkestada kuni patsient taastub. Võib tekkida hemorraagiline enteriit ja surm sooleperforatsiooni tõttu. Metotreksaati tuleb kasutada suure ettevaatusega patsientidel, kellel on maohaavandid või haavandiline koliit. Stomatiiti saab ennetada või leevendada foliinhappe suuvee kasutamisega.

Maks

Metotreksaat võib põhjustada ägedat hepatiiti ja kroonilist (fibroos ja tsirroos) hepatotoksilisust. Krooniline toksilisus on potentsiaalselt fataalne ja esineb sagedamini pärast pikaajalist kasutamist (üldiselt pärast 2 aastat või rohkem) ja pärast kumulatiivset annust rohkem kui 1,5 g. Uuringutes psoriaasipatsientidega täheldati, et hepatotoksilisus on proportsionaalne kumulatiivse annusega ja seda võimendas alkoholism, ülekaalulisus, diabeet ja vanus.

Sageli tekib pärast ravi metotreksaadiga maksaensüümide analüüside möödud halvenemine, kuid tavaliselt ei vaja ravi kohandamist. Olemasolevad maksafunktsioonide väärtuste kõrvalkalded ja/või seerumi albumiini vähenemine võivad viidata raskele hepatotoksilisusele.

Metotreksaat on põhjustanud B-hepatiidi reaktiveerumise ja C-hepatiidi ägenemise, mis mõnel juhul on lõppenud surmaga. Mõnel juhul on B-hepatiidi reaktiveerumine toimunud pärast metotreksaadi ravi lõppu. B- või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel tuleb teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud, et uurida maksahaiguste olemasolu. Nende uuringute põhjal on mõnedel patsientidel metotreksaadi kasutamine osutunud sobimatuks.

Maksafunktsiooni kahjustuse korral võivad metotreksaadi kõrvaltoimed (eriti stomatiit) ägeneda.

Neerud

Metotreksaat võib põhjustada neerukahjustust, mille tulemuseks võib olla äge neerupuudulikkus. Neerutalitlus võib halveneda pärast suurte annuste manustamist sellisel, et metotreksaadi eritumine on taksitatud ja mille tulemusena võib tekkida süsteemne metotreksaadi toksilisus. Neerupuudulikkuse vältimiseks soovitatakse uriini leelistada ja tarbida piisavalt vedelikku (vähemalt 3 liitrit ööpäevas). Soovitav on mõõta seerumi metotreksaadi sisaldust ja neerufunktsiooni.

Nahk

Pärast mõnepäevast metotreksaadi manustamist suukaudselt, intramuskulaarselt või intravenoosselt üksik- või korduvannusena on teatatud tõsistest, mõnel juhul surmaga lõppenud nahareaktsioonidest, sh toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyell'i sündroom), Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne

erütem. Pärast metotreksaadi manustamist võivad tekkida kiiritusest põhjustatud dermatiit ja päikesepõletus.

Kesknärvisüsteem

Pärast metotreksaadi intravenooset ravi patsientidel, kes on läbinud kraniaalse kiiritusravi, on teatatud leukoentsefalopaatiast. Ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastel, kellele manustati intravenooselt keskmine annus metotreksaati (1 g/m²), suurenes ootamatult raskete neurotoksiliste sümptomite (enamasti generaliseerunud või fokaalsed krampihood) esinemissagedus.

Röntgenuurintel täheldati patsientidel sageli leukoentsefalopaatiat ja/või mikroangiopaatilist kaltsifikatsiooni.

Samuti on teatatud kroonilisest leukoentsefalopaatiast patsientidel, kes said korduvalt metotreksaadi suuri annuseid koos foliinhappega, isegi ilma samaaegse kraniaalse kiiritusravita. Metotreksaadiga ravi katkestamisel ei tekkinud alati täielikku paranemist. Leukoentsefalopaatiast on teatatud ka patsientidel, keda raviti metotreksaadi tablettidega.

Metotreksaadi suurte annuste manustamisel on patsientidel täheldatud ühte mööduvat ägedat neuroloogilist sündroomi. Selle neuroloogilise sündroomi sümptomid võivad olla ebanormaalne käitumine, fokaalsed sensomotoorsed sümptomid, sealhulgas mööduv pimedus ja ebanormaalsed refleksid. Täpne põhjus on teadmata.

Peamiselt lastel ja noorukitel, kes saavad samaaegselt tsütarabiini, on teatatud neuroloogilistest kõrvaltoimetest alates peavalust kuni halvatuseni, kooma ja insuldisarnaste episoodideni.

Intratekaalne ravi

Pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga on subakuutne neurotoksilisus tavaliselt pöörduv.

Organsüsteemi klass	Sage (>1/100)
Kesk- ja perifeerse närvisüsteemi häired	Peavalu, keemiline arahnoidiit, subakuutne neurotoksilisus, nekrotiseeriv demüeliniseeriv leukoentsefalopaatia
Seedetrakti häired	Iiveldus ja oksendamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik

Keemiline arahnoidiit, mis võib tekkida mõne tunni jooksul pärast metotreksaadi intratekaalset manustamist, avaldub peavalu, seljavalu, kuklakangestuse, oksendamise, palaviku, meningismi ja pleotsütoosina seljaajuvedelikus, sarnanedes bakteriaalsele meningiidile. Arahnoidiit kaob tavaliselt mõne päeva jooksul.

Subakuutne neurotoksilisus, tekib tavaliselt korduval intratekaalsel manustamisel ja kahjustab peamiselt motoorse funktsiooniga seotud aju piirkondi või seljaaju. Tekkida võivad paraparees/parapleegia koos seotusega ühe või mitme seljaaju närvijuurtega, tetrapleegia, väikeaju düsfunktsioon, kraniaalnärvide paralüüs ja epilepsiahood.

Nekrotiseeriv demüeliniseeriv leukoentsefalopaatia võib esineda mitme kuu või aasta järel pärast intratekaalse ravi algust. Sümptomiteks on iseloomulik progresseeruv neuroloogiline kahjustus hiilivate sümptomitega, segasus, ärrituvus ja unisus. Lõppstaadiumis võivad tekkida raske dementsus, düsartria, ataksia, spastilisus, krampihood ja kooma. Seisund võib olla surmav. Leukoentsefalopaatia esineb eeskätt patsientidel, kes on saanud intratekaalselt metotreksaadi suuri annuseid kombinatsioonis kraniaalse kiiritusravi ja/või süsteemselt manustatud metotreksaadiga.

Pärast intratekaalset metotreksaadi manustamist tuleb patsienti jälgida neurotoksilisuse nähtude suhtes (meningiit, mööduv või püsiv parees, entsefalopaatia).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamist on enamasti esinenud suukaudsel ja intratekaalsel ravil, kuid on teatatud ka intravenoosel ja intramuskulaarsel manustamisel.

Suukaudset üleannustamist on sageli esinenud ravimi kogemata manustamisel igapäevaselt, kui oleks pidanud manustama iganädalaselt. Sageli teatatud sümptomid pärast suukaudset üleannustamist on samad farmakoloogiliste annuste manustamisel esinevate nähtude ja sümptomitega, peamiselt vereloome ja seedetrakti kahjustused, nt leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, luuüdi supressioon, mukosiit, stomatiit, suuõõne haavandid, iiveldus, oksendamine, seedetrakti haavandid ja seedetrakti verejooks. Mõnedel patsientidel oli üleannustamine asümptomaatiline. On esinenud üleannustamisega seotud surmajuhtumeid. Nendel juhtudel esines ka sepsist või septilist šokki, neerupuudulikkust ja aplastilist aneemiat.

Intratekaalse üleannustamise kõige sagedasemad sümptomid on kesknärvisüsteemi sümptomid, sealhulgas peavalu, iiveldus ja oksendamine, krambihood või krambid ja äge toksiline entsefalopaatia. Mõnedel patsientidel oli üleannustamine asümptomaatiline. Intratekaalsel üleannustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Nendel juhtudel esines ka väikeaju song kaasneva kõrgeenenud koljusisese rõhu ja toksilise entsefalopaatia.

Soovitatav ravi

Antidootravi: Üleannustamise puhul tuleb ühe tunni jooksul parenteraalselt manustada foliinhapet annuses, mis on vähemalt võrdne metotreksaadi annusega. Foolhappe vähendab toksilisust ja on metotreksaadi antidoot. Ravi foliinhapetega tuleb alustada nii kiiresti kui võimalik. Mida pikem on intervall metotreksaadi ja foliinhappe ravi alustamise vahel, seda väiksem on foliinhappe neutraliseeriv toime. Foliinhappe optimaalse annuse ja ravi kestuse määramiseks on vajalik seerumi metotreksaadi kontsentratsiooni jälgimine.

Suure üleannustamise korral on tõenäoliselt vajalik hüdratsioon ja uriini leelistamine, et vältida metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse. Hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei ole metotreksaadi eliminatsiooni kiirendanud. Metotreksaadi mürgistuse raviks võib proovida kiiret vahelduvat hemodialüüsi, kasutades kõrgvoo dialüsaatorit.

Intratekaalse üleannustamise korral on tõenäoliselt vaja rakendada intensiivseid toetavaid meetmeid, nagu foliinhappe suurte annuste süsteemne manustamine, uriini leelistamine, liikvori drenaaz ja ventrikulaar-lumbaalne perfusioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained: foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA01

Toimemehhanism:

Metotreksaat on tsütostaatilise toimega foolhappe antagonist. Metotreksaat inhibeerib foolhappe muutumist tetrahüdrofoolhappeks, kuna ühendil on suurem afiinsus ensüümi dihidrofolaaadi reduktaasile võrreldes naturaalse foolhappega. Selle tulemusena on pärsitud DNA süntees ja uute rakkude teke. Metotreksaat on s-faasi spetsiifiline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus:

Aktiivselt paljunevad koed, nagu pahaloomulised rakud, luuüdi, loote rakud, epiteeli, suuõõne ja soole limaskest, on üldiselt kõige vastuvõtlikumad metotreksaadile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pärast intravenooset manustamist saabub metotreksaadi maksimaalne kontsentratsioon ligikaudu 0,5...1 tunni järel. Võimalik on suur varieerumine eri isikute vahel ja samal isiku, eriti korduval manustamisel. Suukaudsel imendumisel esineb saturatsiooni annustes üle 30 mg/m².

Jaotumine:

Ligikaudu pool imendunud metotreksaadist seondub vereplasma valkudega, kuid seondumine on pöörduv. Metotreksaat difundeerub kergesti rakkudesse, kõrgeim kontsentratsioon on maksas, põrnas ja neerudes poliüglutamaadi kujul, mis võib sinna jääda mõneks nädalaks või kuudeks. Metotreksaat satub ka minimaalses koguses liikvorisse.

Metabolism ja eritumine:

Väikeseannuselise ravi korral on poolväärtusaeg ligikaudu 3 kuni 10 tundi ja suureannuselise ravi korral ligikaudu 8 kuni 15 tundi. Eritumine plasmast on kolmefaasiline ja toimub peamiselt muutumatul kujul uriiniga 24 tunni jooksul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed näitavad, et metotreksaat kahjustab fertiilsust ja et see on embrüotoksiline, fetotoksiline ja teratogeenne. Metotreksaadil on mutageenne toime *in vivo* ja *in vitro*, kuid selle kliiniline tähtsus on teadmata, kuna kartsinogeensuse uuringud närilistega on andnud erinevaid tulemusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid - 2 aastat.

Viaal pärast esmakordset avamist - Kasutada kohe pärast avamist.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud glükoosi (5%) ja naatriumkloriidi (0,9%) lahuse kontsentratsioonide 5 mg/ml ja 20 mg/ml korral 36 tunni jooksul temperatuuril 20...25°C ja 35 päeva jooksul temperatuuril 2...8°C. Lahjendatud lahus on stabiilne mõlema lahustiga antud kontsentratsioonide juures 36 tunni jooksul temperatuuril 20...25°C ja 35 päeva jooksul temperatuuril 2...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Säilitamistingimused pärast lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml: 5 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist torukujuline viaal, mis on suletud halli butüülkummist korki ja sügavsinise eemaldatava alumiiniumkattega.

10 ml: 10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist torukujuline viaal, mis on suletud halli butüülkummist korki ja punase eemaldatava alumiiniumkattega.

50 ml: 50 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist torukujuline viaal, mis on suletud halli butüülkummist korki ja kollase eemaldatava alumiiniumkattega.

Pakendi suurus:

1 viaal karbis, pakendi suurus: 5 ml, 10 ml ja 50 ml.

5 viaali karbis, pakendi suurus: 5 ml, 10 ml ja 50 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist kontrollida lahust visuaalselt. Kasutada tohib ainult selget ja osakestevaba lahust.

Metotreksaati parenteraalseks manustamiseks võib lahjendada sobiva säilitusainevaba lahusega, nagu glükoosi (5%) või naatriumkloriidi (0,9%) lahusega.

Seoses käsitlemisega tuleb arvestada järgmisi üldisi soovitusi: ravimit võivad käsitleda ainult spetsiaalse koolituse saanud töötajad; lahjendamine võib toimuda ainult selleks ettenähtud spetsiaalses kohas, mille eesmärk on kaitsta töötajaid ja keskkonda (spetsiaalsed toad); kanda kaitseriietust (sh kaitsekindad, kaitseprillid ja vajadusel maskid).

Rasedad tervishoiutöötajad ei tohi metotreksaadi parenteraalseid lahuseid käsitleda ja/või manustada. Metotreksaat ei tohi kokku puutuda naha ega limaskestadega. Kokkupuutel tuleb seda kohta otsekohe rohke veega loputada vähemalt kümme minutit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Jäätmematerjal tuleb hävitada ettevaatlikult sobivates eraldi mahutites, mis on selgelt märgistatud vastavalt nende sisule (patsiendi kehavedelikud ja väljaheited võivad samuti sisaldada arvestatavas koguses kasvjavastaseid aineid, mistõttu neid ja materjale, nagu saastunud voodipesu, tuleb samuti käsitleda kui ohtlikke jäätmeid). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele tuhastamise teel.

Juhusliku saastumise kohta, nagu lekkimine, peavad olema kehtestatud asjakohased protseduurid; töötajate kokkupuutumine kasvjavastaste ainetega tuleb registreerida ja seda jälgida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

896215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021