

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 100 mg metotreksaati.

Üks vial 50 ml kontsentraadiga sisaldab 5000 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 0,43 mmol (9,7 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge tumekollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erinevate pahaloomuliste kasvajate ravi, nt äge lümfoidne leukeemia, rinnanäärmevähk ja osteosarkoom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml manustatakse intravenoosselt.

Methotrexate Ebewe 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat ei sobi intratekaalseks,

intramuskulaarseks ega intraarteriaalseks manustamiseks, sest vajalik oleks äärmiselt suur lahjendus.

Sel eesmärgil peab kasutama väiksema kontsentratsiooniga preparaati.

Suureannuseline ravi

Teatud uudismoodustiste raviks võib metotreksaati manustada väga suures annuses (> 1 g).

Metotreksaadi suurte annustega on monoterapiiana või kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega edukalt ravitud järgmisi haigusseisundeid: äge lümfoidne leukeemia, osteogeenne sarkoom ja teatud soliidtuumorid. Suureannuselist ravi manustatakse tavaliselt 24-tunnise infusioonina.

Annus arvutatakse tavaliselt m² kehapiinna kohta.

Metotreksaadi manustamisel üle 500 mg/m² kehapiinna kohta on vajalik kaltsiumfolinaadi kaitse ning seda peab kaaluma metotreksaadi manustamisel annuses 100...500 mg/m².

Reeglina on kaltsiumfolinaadi esimene annus 15 mg (6...12 mg/m²), manustatuna 12...24 tundi (hiljemalt 24 tundi) pärast metotreksaadi infusiooni algust. Sama annust manustatakse iga 6 tunni järel

72 tunni vältel. Pärast mitme annuse parenteraalset manustamist võib üle minna suukaudsele ravile. 48 tundi pärast metotreksaadi infusiooni algust peab mõõtma metotreksaadi jääknivood organismis. Kui metotreksaadi jääknivoo on >0,5 g/mol/l, võib olla vajalik kaitsva raviskeemi intensiivistamine. Lisaks kaltsiumfolinaadi manustamisele peab tagama metotreksaadi kiire eritumise alljärgnevate meetmetega:

- rohke uriinitekke alalhoidmine (piisav hüdratsioon),
- uriini leelistamine (nt 8,4% naatriumbikarbonaadiga).

Peab jälgima neerutalitlust, mõõtes iga päev seerumi kreatiniinisaldust.

Üksikasjalikuma teabe saamiseks lugege kaltsiumfolinaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Leukopeenia nähtude ilmnedes on soovitatav metotreksaadi manustamine ajutiselt katkestada.

Alljärgnevad skeemid on esitatud ainult näitena.

Äge lümfoidne leukeemia

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

Lastel

- Remissiooni kinnistamiseks ja säilitusraviks on kasutatud annuseid kuni 8000 mg/m² i.v. koos järgneva leukovoriini manustamisega. Säilitusraviks kasutatakse suukaudset manustamist annuses kuni 20 mg/m² nädalas koos intravenoosse manustamise ja intratekaalse kesknärvisüsteemi (KNS) profülaktikaga (vt allpool).

Täiskasvanutel

- Tavapärane on säilitusravi metotreksaadiga koos järgneva POMP kombinatsiooniga ja intratekaalse KNS profülaktikaga (vt allpool). Taastekke korral võib proovida suureannuselist ravi metotreksaadiga.

Rinnanäärmevähk

- 40 mg/m² i.v. kombinatsioonis teiste tsütostaatikumidega 1. päeval või 1. ja 3. päeval või 1. ja 8. päeval või 3 korda aastas.
- Metotreksaat moodustab osa CMF raviskeemist, milles metotreksaati manustatakse tavaliselt 40 mg i.v. 1. ja 8. päeval. Ravi korratakse 3-nädalaste intervallidega.

Osteosarkoom

Efektiivne on kombineeritud keemiaravi mitme tsütostaatikumiga. Lisaks metotreksaadile koos kaltsiumfolinaadi kaitsega, võib manustada doksorubitsiini, tsisplatiini ning bleomütsiini, tsüklofosfamiidi ja daktinomütsiini (BCD) kombinatsiooni. Suureannuselise metotreksaadi ravi algannus on 12 g/m². Kui sellest annusest ei piisa, et saavutada maksimaalset kontsentratsiooni seerumis 10⁻³ mol/l infusiooni lõpuks, võib järgnevat ravitsükklites annust suurendada kuni 15 g/m². Kui patsient oksendab või ei talu suukaudset ravi, manustatakse kaltsiumfolinaati i.v. või i.m.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel peab metotreksaati kasutama ettevaatlikult. Annust peab kohandama alljärgnevalt:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Manustatava annuse %
> 50	100%
20...50	50%
< 20	Metotreksaati ei tohi manustada

Maksakahjustusega patsiendid

Olemasoleva või eelnevalt põetud tõsise maksahaigusega patsientidele tohib metotreksaati manustada väga ettevaatlikult või üldse mitte, eriti kui maksahaiguse põhjuseks on alkohol.

Eakad

Peab kaaluma annuse vähendamist seoses halvenenud maksa- ja neerutalitlusega ning folaadivarude ealise vähenemisega.

4.3 Vastunäidustused

Metotreksaati ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus metotreksaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- rasked ja/või olemasolevad aktiivsed infektsioonid;
- stomatiit, seedetrakti haavandid;
- oluline maksafunktsiooni kahjustus;
- olulised neerufunktsiooni häired;
- vereloomesüsteemi häired (nt pärast eelnenud kiiritus- või keemiaravi);
- immuunpuudulikkus;
- suurenenud alkoholarvitamine;
- imetamine (vt lõik 4.6);
- samaaegne vaksineerimine elusvaktsiinidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimit tohib kasutada ainult kasvajate ravi alal kogenud arst, kellel on piisav metotreksaadiga ravimise kogemus.

Toksilisus

Kuna ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida rasked toksilisusreaktsioonid (mis võivad lõppeda surmaga), peab patsiente mürgistussümptomite kiireks tuvastamiseks hoolikalt jälgima.

Patsiente tuleb teavitada metotreksaadi ravi võimalikust kasust ja riskidest (sealhulgas toksilisusele viitavad varased märgid ja sümptomid). Lisaks tuleb neile selgitada arstiga nõu pidamise edasilükkamatut vajadust, kui peaksid ilmnenema mürgistussümptomid, samuti sellele järgnevast mürgistussümptomite jälgimise vajadusest (sealhulgas regulaarsete laboratoorsete analüüside tegemisest).

Pärast metotreksaadi manustamise lõpetamist ei pruugi kõrvaltoimed alati taanduda.

Metotreksaadiga ravimisel peab olema võimalus määrata metotreksaadisisaldust seerumis.

Patoloogilistest vedelikukogumitest kehaõõntes (nn kolmas ruum), nagu astsiidist või pleuraefusioonist, eritub metotreksaat aeglaselt. See pikendab plasmast eritumise poolväärtusaega ja põhjustab ettenägematut toksilisust. Võimaluse korral tuleb need vedelikukogumid punktsiooni teel eemaldada enne ravi metotreksaadiga.

Seedetrakti häired

Kui tekib **haavandiline stomatiit** või **kõhulahtisus, veriokse, musta värvi väljaheide** või **ilmub väljaheitesse veri**, tuleb ravi katkestada. Vastasel korral võib tekkida hemorraagiline enteriit või surmaga lõppev sooleperforatsioon.

Veri ja lümfisüsteem

Metotreksaat võib pärssida **vereloomet**, põhjustades aneemiat, aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat, leukopeeniat, neutropeeniat ja/või trombotsütopeeniat.

Nende eluohtlike tüsistuste esimesed nähud võivad olla palavik, kurguvalu, suu limaskesta haavandumine, gripilaadsed sümptomid, tugev kurnatus, ninaverejooks ja naha verejooks.

Kasvajaliste haiguste ravis võib metotreksaadi kasutamist jätkata ainult juhul, kui võimalik kasu on suurem kui raske müelosupressiooni risk.

Megaloblastaneemiat on registreeritud eelkõige geriaatriliste patsientide pikaajalise ravi jooksul.

Pärast ravi kumulatiivset müelotoksilist toimet avaldavate ravimpreparaatidega ja ka **luuüdi hõlmavat kiiritust** tuleb arvesse võtta, et luuüdi-reserv on kahjustatud. Selle tagajärjel võib luuüdi tundlikkus metotreksaadi ravi suhtes suureneeda, millega kaasneb vereloomesüsteemi tugevam supressioon.

Pikemaajalise ravi ajal metotreksaadiga tuleb vajaduse korral võtta luuüdi biopsiaid.

Ägeda lümfoidse leukeemia korral võib metotreksaat põhjustada valu vasakul ülakõhus (leukeemiliste rakkude hävimise tagajärjel tekkiiva põrnakapsli põletiku tõttu).

Maksafunktsioon

Metotreksaadi potentsiaalse **hepatotoksilise** toime tõttu ei ole ravi ajal metotreksaadiga soovitatav tarvitada lisaks mingeid muid hepatotoksilisi ravimpreparaate või ravimpreparaate, mida peetakse hepatotoksilisteks, ning tuleb hoiduda alkoholi tarbimisest, s.t vähendada alkoholi tarbimist.

Üldiselt võib metotreksaat põhjustada ägedat **hepatiiti** ja kroonilist, potentsiaalselt surmaga lõppevat **hepatotoksilisust** (fibroosid ja tsirroos) ainult pärast pikaajalist kasutamist. Sageli täheldatakse maksaensüümide aktiivsuse ägedat tõusu. See on tavaliselt mööduv ja asümptomaatiline ega ole hepatopaatia eelseisund.

Metotreksaat kutsus esile **B-hepatiidi reaktiveerumise või C-hepatiidi ägenemise**, mis mõnel juhul lõppes surmaga. Mõned B-hepatiidi reaktiveerumise juhud tekkisid pärast ravi lõppu metotreksaadiga. Varasema B- või C-hepatiidiga patsientidel tuleb olemasoleva kliinilise maksahaiguse hindamiseks teha kliinilised ja laboratoorsed uuringud. Mõne patsiendi puhul võib ravi metotreksaadiga osutuda sobimatuks.

Lisaks on **latentsete, krooniliste infektsioonide** (nt vöötohatis või tuberkuloos) korral vajalik eriline ettevaatus haiguse võimaliku aktiveerumise tõttu.

Üldiselt tuleb suuremat ettevaatust rakendada **insuliinsõltuva diabetes mellitus'ega patsientide** puhul, sest ravi ajal metotreksaadiga on üksikjuhtudel kujunenud maksatsirroos ilma transaminaaside aktiivsuse mööduva suurenemiseta.

Neerufunktsioon

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel tohib ravi metotreksaadiga teostada üksnes suure ettevaatusega ja väikeses annuses, sest neil patsientidel on metotreksaadi eritumine aeglustunud (vt lõik 4.2).

Ravi metotreksaadiga võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist koos teatud laboratoorsete väärtuste (kreatiniin, urea, seerumi kusihape) suurenemisega, mille tagajärjel võib tekkida oliguuriaga/anuuriaga **äge neerupuudulikkus**. See on tõenäoliselt tingitud metotreksaadi ja selle metaboliitide sadestumisest neerutorukestesse.

Dehüdratsiooni põhjustavad seisundid, nagu oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit, võivad tugevdada metotreksaadi kontsentratsiooni suurenemisega seotud toksilisust. Sellisel juhul tuleb alustada toetavat ravi ja katkestada metotreksaadi kasutamine sümptomite taandumiseni.

Närvisüsteem

Eelnevalt kraniaalset kiiritust saanud patsientidel on pärast metotreksaadi intravenooset manustamist teatatud **leukoentsefalopatiast**. Krooniline leukoentsefalopaatia tekkis ka eelnevalt kraniaalset kiiritust mittesaanud patsientidel, kes said korduvat suureannuselise metotreksaadi ravi koos kaitsva kaltsiumfolinaadi raviga. On tõendeid, et kraniaalne kiiritus koos metotreksaadi intratekaalse kasutamisega suurendab leukoentsefalopaatia esinemissagedust (vt ka lõik 4.8).

Leukoentsefalopatiast on teatatud patsientidel, kes said metotreksaati suu kaudu.

Pärast metotreksaadi **intratekaalset manustamist** peab patsiente jälgima neurotoksilisuse nähtude

(KNS-i kahjustus, meningeaalärritus, mööduv või püsiv halvatus, entsefalopaatia) suhtes.

Eelkõige noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kes said metotreksaati **intratekaalselt kombinatsioonis intravenoosse tsütarabiiniga**, täheldati raskeid neuroloogilisi kõrvaltoimeid, mis ulatusid peavalust kuni halvatuseni, kooma ja insuldilaadsete episoodideni.

Suureannuselise metotreksaadi ravi ajal täheldati mööduvat **ägedat neuroloogilist sündroomi**, mis võib muuhulgas avalduda nt ebanormaalse käitumise, fokaalsete sensomotoorsete sümptomite (sealhulgas mööduv pimesus) ja ebanormaalsete refleksidena. Täpne põhjus on teadmata.

Kopsufunktsioon

Eriline ettevaatus on vajalik **kahjustatud kopsufunktsiooniga** patsientide puhul.

Ravi ajal metotreksaadiga tekkivad **kopsutüsistused, pleuraefusioon, alveoliit või pneumoniit** koos sümptomitega, nagu kuiv köha, palavik, üldine haiglane olek, köha, rindkerevalu, düspnoe, hüpokseemia ja infiltraadid rindkere röntgeniülevõttel või ebaselge pneumoonia, võivad viidata ohtlikule kahjustusele, mis võib lõppeda surmaga. Kopsubiopsial on ilmnunud erinevad leiud (nt interstitsiaalne turse, mononukleaarsed infiltraadid või mittekaseosne granuloom). Kui kahtlustatakse neid tüsistusi, tuleb ravi metotreksaadiga viivitamata katkestada ja teha hoolikad uuringud, muuhulgas infektsioonide ja kasvajate välistamine. Metotreksaadist tingitud kopsuhaigused võivad ägedal kujul avalduda mis tahes ajal ravi kestel, need ei ole iga kord olnud täielikult pöörduvad ja neist on teatatud juba väikeste, 7,5 mg nädalaannuste kasutamisel.

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

Nahk ja nahaaluskude

Pärast metotreksaadi ühekordset või pidevat manustamist on teatatud raskete, mõnikord surmaga lõppenud **nahareaktsioonide**, nagu Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroom) esinemisest.

Psoriaasikolded võivad samaaegse ravi ajal metotreksaadiga UV-kiirguse mõjul ägeneda. Kiirguse põhjustatud dermatiit ja päikesepõletus võivad metotreksaadi kasutamise ajal taas avalduda (nn kiiritusjärgse tagasilöögi fenomen).

Immuunsüsteem

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida **oportunistlikud infektsioonid**, sealhulgas *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia, mis võib lõppeda surmaga. Kui patsiendil tekivad kopsusümptomid, tuleb arvestada võimaliku *Pneumocystis jirovecii*-pneumooniaga.

Metotreksaadi võimaliku toime tõttu immuunsüsteemile võib see muuta vaktsineerimiste ja uuringute tulemusi (immuunvastuse hindamiseks tehtavad immunoloogilised analüüsid). Ravi ajal metotreksaadiga võivad vaktsineerimised olla toimetu.

Suurenenud infektsiooniriski tõttu ei tohi ravi ajal metotreksaadiga kasutada **elusvaktsiine**.

Kasvajad

Nagu teiste tsütostaatiliste ravimpreparaatide puhul, võib ka metotreksaat kiirekasvuliste kasvajatega patsientidel esile kutsuda **tuumorilahustussündroomi**. Neid tüsistusi võivad ennetada või vähendada sobivad toetavad ja farmakoloogilised meetmed.

Metotreksaadi väikeste annuste kasutamise ajal on aeg-ajalt teatatud **pahaloomuliste lümfoomide** esinemisest; need on pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga mõnel juhul taandunud. Seega tuleb lümfoomide tekkimisel esmalt ravi metotreksaadiga lõpetada ja alles siis, kui lümfoom ei taandu, alustada sobivat ravi. Ühes uuemas uuringus ei tuvastatud ravi ajal metotreksaadiga lümfoomide

esinemissageduse suurenemist.

Suureannuseliste raviskeemide kasutamine kasvajaalaste haiguste raviks väljaspool heakskiidetud näidustusi on uuringuotstarbeline; terapeutilist kasu ei ole tõestatud.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Ravi ajal metotreksaadiga tehtav **kiiritusravi** võib suurendada pehmete kudede või luu nekroosi riski.

Foolhapet sisaldavad toidulisandid

Folaadivaegus võib suurendada metotreksaadi toksilisust (vt lõik 4.5).

Soovitavad uuringud järelkontrolliks ja ohutusmeetmed

Enne ravi tuleb teha järgmised analüüsid: hemogramm koos leukogrammiga, maksaensüümid (ALAT [GPT], ASAT [GOT], ALP), bilirubiin, albumiin seerumis, renaalse retentsiooni uuring (vajaduse korral koos kreatiniinikliirensiga), seroloogiline uuring hepatiidide (A, B, C) suhtes, vajaduse korral tuberkuloosi välistamine ja rindkere röntgeniülesvõte. Kopsuhaiguse (nt interstitsiaalne pneumoonia) kahtluse korral või kui on olemas vastavad võrdlusväärtused esimese läbivaatuse ajast, võib kasu olla kopsufunktsiooni uurimisest.

Sõltuvalt metotreksaadi annusest või kasutatavast raviplaanist on vajalik **seerumi**

metotreksaadisisalduse regulaarne jälgimine, eelkõige ravi ajal suureannuselise metotreksaadiga ja pärast seda (vt ka lõik 4.9). Sellega saab märkimisväärselt vähendada metotreksaadi ravi toksilisust ja võimalikku suremust.

Metotreksaadisisalduse suurenemise või aeglase vähenemise risk on eelkõige patsientidel, kellel on pleuraefusioon, astsiit, seedetrakti ummistus, eelnev ravi tsisplatiiniga, dehüdratsioon, uriini väike pH või halvenenud neerufunktsioon; neid patsiente peab eriti rangelt jälgima.

Mõnel patsiendil võib metotreksaadi eritumine olla aeglustunud ka ilma nimetatud eristatavate põhjusteta. Tähtis on sellised patsiendid kindlaks teha 48 tunni jooksul pärast ravi, sest hiljem võib metotreksaadi toksiline toime olla pöördumatu.

Alates metotreksaadi annusest 100 mg/m² kehapindala kohta tuleb pärast ravi manustada **kaltsiumfolinaati (kaitseravim)**. Normaalse koe kaitsmiseks raskete toksiliste kõrvaltoimete eest tuleb sõltuvalt metotreksaadi annuse suurusest ja infusiooni kestusest kasutada erinevas annuses kaltsiumfolinaati.

Kaitsvat ravi piisava annuse kaltsiumfolinaadiga tuleb alustada 42...48 tundi pärast ravi metotreksaadiga. Et teha kindlaks, kui kaua peab kaltsiumfolinaatkaitses kestma, tuleb metotreksaadisisaldust kontrollida vähemalt 24, 48 ja 72 tunni pärast ning vajadusel jätkata.

Ravi ajal metotreksaadiga **peab pidevalt** (iga päev kuni üks kord nädalas) kontrollima **verepilti**, sealhulgas trombotsüütide ja leukotsüütide arvu.

Enne kombinatsioonravi, sh metotreksaat suures annuses, peab leukotsüütide ja trombotsüütide arv ületama vastavas raviplaanis kehtestatud miinimumväärtusi (leukotsüüte 1000...1500/μl, trombotsüüte 50 000...100 000/μl).

Ringlevate leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu madalseis tekib tavaliselt 5...13 päeva pärast metotreksaadi intravenooset manustamist (taastumisaeg on 14...28 päeva). Leukotsüütide ja neutrofiilide arvus võib vahel olla kaks madalseisu, esimene neist tekib 4...7 päeva pärast ja teine 12...21 päeva pärast, millele järgneb taastumine.

Regulaarselt tuleb teha **maksa- ja neerufunktsiooni analüüse**, samuti **uriinianalüüse**.

13...20% patsientidest, keda ravitakse metotreksaadiga, on täheldatud mööduvat 2...3-kordset

transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Tavaliselt ei nõua see raviskeemi muutmist. Kuid püsivad kõrvalekalded maksaensüümide aktiivsuses ja/või seerumi albumiinisalduse vähenemine võivad viidata raskele hepatotoksilisusele. Kui maksaensüümide suurenenud aktiivsus püsib, tuleb kaaluda vastavalt annuse vähendamist või ravi katkestamist. Patsientidel, kellel on pikemat aega olnud maksafunktsiooni häired, tuleb ravi metotreksaadiga igal juhul lõpetada. Ensüümdiagnostika ei võimalda alati morfoloogiliselt tuvastatava hepatotoksilisuse kujunemist usaldusväärselt kindlaks teha, st isegi juhul, kui transaminaaside aktiivsus on normaalne, võib olla tekkinud ainult histoloogiliselt tuvastatav maksafibroos või harvadel juhtudel ka maksatsirroos.

Metotreksaadi eritumishäirete kiireks tuvastamiseks, eelkõige metotreksaadi suureannuselise ravi ajal, on soovitatav 2. ja 3. päeval kontrollida **kreatiini-, urea- ja elektrolüütide sisaldust.**

Kui ilmnevad **häirunud neerufunktsiooni** tunnused (nt eelneva metotreksaadi ravi tugevad kõrvaltoimed või uriinierituse takistus), tuleb määrata kreatiini kliirens. Suureannuselise ravi metotreksaadiga tohib kasutada vaid siis, kui kreatiini väärtused jäävad normivahemikku.

Kui kreatiini väärtus on suurenenud, tuleb annust vähendada; kui seerumi kreatiinisaldus on üle 2 mg/dl, ei tohi ravi metotreksaadiga läbi viia. Piiripealse neerufunktsiooni korral (nt eakatel) on vajalik hoolikas jälgimine. See kehtib eriti siis, kui manustatakse lisaks ravimeid, mis võivad halvendada metotreksaadi eritumist, avaldada nefrotoksilist toimet (nt mittesteroidsed reumavastased ained) või tekitada vereloomehäireid.

Metotreksaadi infusiooni ajal tuleb jälgida **uriinieritust ja uriini pH väärtust.** Metotreksaadi suureannuselise ravi korral on renaalse toksilisuse vähendamiseks ja neerupuudulikkuse profülaktikaks tingimata vajalik **piisav intravenoosne vedeliku manustamine** ja uriini **leelistamine** (uriini pH \geq 7).

Iga päev **tuleb suuõõnt ja neelupiirkonda kontrollida** limaskesta muutuste suhtes.

Eriti rangelt tuleb jälgida patsiente, kes on eelnevalt saanud intensiivset kiiritusravi, kes on halvas üldseisundis, samuti väga noori või vanu.

Sagedasem kontrollimine võib olla vajalik ravi alguses, pärast annuse muutmist või juhul, kui on suurem risk metotreksaadisisalduse suurenemiseks (nt dehüdratsioon, halvenenud neerufunktsioon, samaaegsete ravimite, nagu mittesteroidsete reumavastaste ainete lisamine või annuste suurendamine).

Fertiilsus

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist fertiilsuse vähenemist, oligospermiat, menstruaatsiooni häireid 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 rasestumisvõimeliste naispatsientidega arutada võimalikke riske seoses toimega reproduktiivsusele, raseduse katkemisega ja kaasasündinud väärarengutega (vt lõik 4.6). Mitteonkoloogiliste näidustuste korral tuleb enne ravi alustamist ravimiga Methotrexate Ebewe 100 mg/ml kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Nõuanded meestele rasestumisvastaste meetmete kohta on lõigus 4.6.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Metotreksaadi kasutamine lastel nõuab erilist ettevaatust. Ravimisel tuleb juhendada spetsiaalselt lastele koostatud raviplaanidest.

Ägeda lümfoidse leukeemiaga (ÄLL) lastel võib pärast intravenoosset ravi metotreksaadiga (1 g/m²

kehapindala kohta) tekkida raske neurotoksilisus, mis sageli avaldub generaliseerunud või partsiaalse epileptilise krampihoona.

Sümptomatilistel patsientidel on pildidiagnostilistel uuringutel tavaliselt täheldatud leukoentsefalopaatiat ja/või mikroangiopaatilist kaltsifikatsiooni.

Kasutamine eakatel

Eriline ettevaatus on vajalik ka vanemas eas patsientide puhul. Patsiente tuleb sageli kontrollida toksilisuse varaste tunnuste suhtes. Vt ka lõik 4.2 „Eakad“.

Ravim sisaldab 0,43 mmol (9,7 mg) naatriumi ühes milliliitris kontsentratsioonis.

Ravim sisaldab 485 mg naatriumi ühes 50 ml viaalis, mis on võrdne 24,25%-ga WHO poolt soovitatud maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Methotrexate Ebewe 50 ml viaali peetakse suure naatriumisisaldusega ravimiks. Seda tuleb eriti arvestada väikese soolasisaldusega dieedi korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metotreksaadiga samal ajal manustatav **L-asparaginaas** antagoniseerib metotreksaadi toimet.

Kolestüramiin võib enterohepaatilist tsirkulatsiooni takistades suurendada metotreksaadi mitterenaalset eritumist.

Kui metotreksaati manustatakse samal ajal **erütrotsüütide suspensiooniga**, on vajalik patsiendi erijälgimine. Patsientidel, kellele tehakse 24 tunni jooksul pärast metotreksaadi infusiooni vereülekandeid, võib metotreksaadi pikaajalise suure seerumikontsentratsiooni tõttu suureneda toksilisus.

Samaaegne **folaativaegust põhjustavate ravimpreparaatide** (nt sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool) kasutamine võib põhjustada metotreksaadi toksilisuse suurenemist. Seepärast on eriline ettevaatus vajalik ka juba olemasoleva foolhappevaeguse korral.

Teisest küljest võib **foolhapet sisaldavate ravimpreparaatide**, samuti **foolhapet või selle derivaate sisaldavate vitamiinipreparaatide** samaaegne manustamine vähendada metotreksaadi efektiivsust. **Suures annuses kaltsiumfolinaat** võib vähendada intratekaalselt manustatud metotreksaadi efektiivsust.

Metotreksaadi **hepatotoksilisus** võib suureneda regulaarse alkoholitarbimise ajal või muude hepatotoksiliste ravimpreparaatide, nt asatiopriini, leflunomiidid, retinoidide ja sulfasalasiini manustamisel. Patsiente, kes võtavad lisaks hepatotoksilisi ravimpreparaate, tuleb hoolikalt jälgida. Ravi ajal metotreksaadiga tuleb alkoholi tarbimist vältida.

Üksikujuhtudel on metotreksaadiga samal ajal kasutatud **kortikosteroidid** põhjustanud vöötohatise või herpesejärgse neuralgiaga patsientidel dissemineerunud vöötohatist.

Metotreksaadi kasutamine kombinatsioonis **leflunomiidiga** võib suurendada pantsütopeenia riski.

Merkaptopuriini ja metotreksaadi samaaegne kasutamine võib suurendada merkaptopuriini plasmakontsentratsiooni, nii et samaaegsel kasutamisel võib osutuda vajalikuks annuse kohandamine.

Enne *metotreksaadi suureannuselise ravi* ega ravi ajal ei tohi manustada **haigust modifitseerivaid reumavastaseid ravimeid (HMR) ja mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d)**. Samaaegne MSPVA-de ja suureannuselise metotreksaadi manustamine põhjustas metotreksaadi püsivalt suurenenud seerumikontsentratsioone, mille tagajärjel tekkisid surmaga lõppenud rasked hematoloogilised tüsistused (luuüdi supressioon ja aplastiline aneemia) ja gastrointestinaalne

toksilisus.

Loomuuringus põhjustasid MSPVA-d, sealhulgas salitsüülhape, metotreksaadi tubulaarse sekretsiooni vähenemist ja seeläbi suurenenud metotreksaadisalduse tõttu toksilisuse suurenemist. Seepärast võib MSPVA-sid ja väikeses annuses metotreksaati samal ajal kasutada ainult ettevaatusega.

Riskitegurite olemasolul (nt piiripealne neerufunktsioon) ei ole MSPVA-de ja metotreksaadi samaaegne kasutamine soovitatav.

Metotreksaadi kasutamist kombinatsioonis HMR-idega (nt kullasoolad, penitsillamiin, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, asatiopriin, tsüklosporiin) ei ole uuritud ja metotreksaadi toksilisuse suurenemist ei saa välistada.

Suukaudsed antibiootikumid, nagu tetratsükliin, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid, võivad soolefloorat ja bakterite osalusel toimuvat metotreksaadi ainevahetust pärssides vähendada metotreksaadi imendumist soolest või mõjutada enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Penitsilliinid ja sulfoonamiidid võivad üksikjuhtudel vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, nii et võib tekkida metotreksaadi suurenenud seerumikontsentratsioon, millega kaasneb hematoloogiline ja gastrointestinaalne toksilisus.

Tsiprofloksatsiin vähendab neerudes tubulaarset sekretsiooni; metotreksaadi kasutamist koos selle ravimpreparaadiga tuleb hoolikalt jälgida.

Ägeda lümfoidse leukeemiaga patsientidel on induktsioonravi ajal, mis sisaldas lisaks prednisoonile, vinkristiinile ja 6-merkaptopuriinile ka suures annuses metotreksaati koos kaltsiumfolinaatkaitsesega, täheldatud **fenütoiini** plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Pürimetamiin või **kotrimoksasool** kombinatsioonis metotreksaadiga võib põhjustada pantsütopeeniat, arvatavasti nende ainete ja metotreksaadi dihidrofoolhappe reduktaasi pärssiva aditiivse toime tõttu (vt ülal sulfoonamiidi ja metotreksaadi koostoimed).

Prokarbasiini manustamine metotreksaadi suureannuselise ravi ajal suurendab neerufunktsiooni halvenemise riski.

Samaaegne **prootonpumba inhibiitorite** (omeprasool, pantoprasool, lansoprasool) manustamine võib põhjustada metotreksaadi eritumise aeglustumist või pärssumist ja seega kaudset annuse suurenemist.

Seega tuleb vältida prootonpumba inhibiitorite kasutamist samal ajal suureannuselise metotreksaadiga, eriti neerukahjustusega patsientidel.

Intratekaalse metotreksaadi kasutamine samal ajal intravenoosse **tsütarabiiniga** võib suurendada raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riski, mis ulatusid peavalust kuni halvatuseni, kooma ja insulditaoliste episoodideni.

Metotreksaat võib vähendada **teofüllüüni** kliirensit. Seepärast tuleb regulaarselt määrata teofüllüüni plasmakontsentratsiooni, kui seda kasutatakse samal ajal metotreksaadiga.

Järgmised ravimpreparaadid võivad suurendada metotreksaadi biosaadavust (kaudne annuse suurenemine) ja suurendada selle toksilisust **metotreksaadi vabanemise tõttu plasmavalkudega seondunud olekust**: amidopüriini derivaadid, paraaminobensoehape, barbituraadid, doksorubitsiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, fenüülbutasoon, fenütoiin, probenetsiid, salitsülaadid, sulfoonamiidid, tetratsükliin, rahustid, sulfonüüluuread, penitsilliinid, pristinamütsiin ja klooramfenikool. Seetõttu tuleb samaaegset metotreksaadi kasutamist hoolikalt jälgida.

Järgmised ravimpreparaadid võivad põhjustada **tubulaarse sekretsiooni vähenemist** ja seega metotreksaadi toksilisuse suurenemist, eelkõige väikeses annusevahemikus: paraaminohiipuurhape, mittesteroidsed põletikuvastased ravimpreparaadid, probenetsiidid, salitsülaadid, sulfoonamiidid ja muud nõrgad orgaanilised happed. Seetõttu tuleb samaaegset metotreksaadi kasutamist hoolikalt jälgida.

Nefrotoksilisus võib **suurened**a, kui metotreksaadi suuri annuseid kasutatakse kombinatsioonis potentsiaalselt nefrotoksiliste keemiaravimitega (nt tsisplatiin).

(Eel)ravi ajal ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada luuüdi seotud kõrvaltoimeid (nt amidopüriini derivaadid, klooramfenikool, fenütoiin, pürimetamiin, sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool, tsütostaatikumid), tuleb arvesse võtta, et ravi tõttu metotreksaadiga võivad tekkida tugevad vereloomehäired.

Triamtereeni ja metotreksaadi samaaegse manustamise korral on kirjeldatud luuüdi supressiooni ja folaadisisalduse vähenemist.

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi kasutada **elusvaktsiine** (vt lõik 4.4).

Samaaegse **levetiratsetaami** ja metotreksaadi manustamise korral on teatatud metotreksaadi kliirensi vähenemisest, mille tagajärjel metotreksaadisaldus veres suureneb/püsib kauem, ulatudes potentsiaalselt toksilise kontsentratsioonini. Kui patsienti ravitakse samal ajal nende kahe ravimpreparaadiga, tuleb metotreksaadi- ja levetiratsetaamisaldust veres hoolikalt jälgida.

Dilämmastikoksiidi kasutamine võimendab metotreksaadi toimet folaatide ainevahetusele, suurendades toksilisust, mille tulemusel võivad tekkida nähud, nagu äge prognoosimatu müelosupressioon ja stomatiit ning intratekaalse manustamise korral ägenenud raske prognoosimatu neurotoksilisus. Ehkki seda toimet on võimalik nõrgendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tekib rasedus, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisust, 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, üsasisese kasvupeetuse ja kaasasündinud väärarengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

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

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.

Rasestumisvõimelised naised/rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi 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. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi genotoksilist toimet ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhu, 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.

Imetamine

Metotreksaat eritub rinnapiima ja võib avaldada toksilist toimet rinnapiima saavale imikule. Imetamine on ravi ajal metotreksaadiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui imetamise ajal on ravi metotreksaadiga hädavajalik, tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist.

Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruaatsioonihäireid 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

Kuna ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, nagu väsimus ja peapööritus, võib üksikjuhtudel häiruda autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võime. Eriti kehtib see siis, kui ravi ajal tarvitatakse alkoholi.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sõltuvad tavaliselt metotreksaadi annuse suurusest ja ravi kestusest. Kuna rasked kõrvaltoimed võivad tekkida isegi väikeste annuste korral ja mis tahes ajal ravi jooksul, on hädavajalik, et arst jälgiks patsienti regulaarselt lühikeste ajavahemike järel. Enamik kõrvaltoimeid on varakult diagnoosituna pöörduvad. Kuid mõned allpool nimetatud rasked kõrvaltoimed võivad väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Kui tekivad kõrvaltoimed, tuleb nende raskusest ja intensiivsusest sõltuvalt annust vähendada või ravi katkestada ning kasutusele võtta vastavad meetmed (vt lõik 4.9). Kui ravi metotreksaadiga jätkatakse, peab jätkamisel olema ettevaatlik, kaaludes põhilikult ravi vajalikkust ja olles valvsam toksilisuse võimaliku taastekke suhtes.

Annuse suurust piiravad toksilised toimed on tavaliselt müelosupressioon ja mukosiit. Nende raskusaste sõltub annusest, režiimist ja metotreksaadi kasutamise kestusest. Mukosiit ilmneb ligikaudu 3...7 päeva pärast metotreksaadi kasutamist, leukopeenia ja trombotsütopeenia tekivad 5...13 päeva pärast metotreksaadi kasutamist. Müelosupressioon ja mukosiit taanduvad eritumismehhanismi häireteta patsientidel üldiselt 14 päevaga.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on trombotsütopeenia, leukopeenia, peavalu, peapööritus, köha, isutus, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, haavandiline stomatiit (eriti esimese 24...48 tunni jooksul pärast metotreksaadi manustamist), maksaensüümide aktiivsuse tõus ja bilirubiinisalduse suurenemine, alopeetsia, vähenenud kreatiniini kliirens, väsimus ja halb enesetunne.

Esimene toksilisuse tunnus on tavaliselt haavandiline stomatiit.

Kõrvaltoimed tabelis on rühmitatud kokkuleppeliselt võimaliku esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Lisaandmed on toodud tabeli lõpus.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vöötohatis	Oportunistlikud infektsioonid, mis võivad lõppeda surmaga	Sepsis (sh surmaga lõppev sepsis)	<i>Herpes simplex</i> 'i hepatiit, krüptokokkoos, histoplasmoos, tsütomegaloviirusest põhjustatud infektsioonid (sh pneumoonia), dissemineerunud <i>Herpes simplex</i> 'i infektsioon, nokardioos, <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoonia*	Pneumoonia, B-hepatiidi re-aktivatsioon, C-hepatiidi ägenemine
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)			Pahaloomulised lümfoomid*		Tuumori lahustus-sündroom*	
Vere ja lümfisüsteemi häired*	Trombotsütopeenia, leukopeenia	Aneemia, pantsütopeenia, müelosupressioon, agranulotsütoos		Megaloblastiline aneemia	Aplastiline aneemia, eosinofiilia, neutropeenia, lümfadenopaatia, (osaliselt pöörduv), lümfoproliferaatiivsed häired (vt kirjeldust	

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
					allpool) (osaliselt pöördub)	
Immuunsüsteemi häired			Allergilised reaktsioonid kuni anafülaktilise šokini, immuno-supressioon		Hüpogammaglobulineemia	
Ainevahetus- ja toitumishäired			<i>Diabetes mellitus</i>			
Psühhiaatrilised häired			Depressioon	Meeleolu kõikumised, mööduvad tajuhäired		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, peapööritus	Uimasus, paresteesia	Hemiparees, segasus, krambihood (parenteraalsel kasutamisel)	Parees, kõnehäired, sh düsartria ja afaasia; müelopaatia (pärast lumbaalsel manustamist)	Müasteenia ja valu jäsemetes, maitsetundlikkuse muutused (metallimaitse), äge aseptiline meningiit, meningism (paralüüs, oksendamine), kraniaalnärvsündroom	Neurotoksilisus, arahnoidiit, parapleegia, stuupor, ataksia, dementsus, liikvorirõhu suurenemine. Metotreksaadi intravenoosne manustamine võib põhjustada ka surmaga lõppevat ägedat entsefaliiti ja ägedat entsefalopaatiat
Silma kahjustused		Konjunktiviit		Nägemise halvenemine (osaliselt raske), raske võrkkestaveenide tromboos	Periorbitaalne ödeem, blefariit, pisaravool ja fotofoobia, mööduv pimesus, nägemise kaotus	
Südame häired					Perikardiit, perikardi tamponaad, perikardi-efusioon	
Vaskulaarsed häired			Vaskuliit, allergiline vaskuliit	Hüpotensioon, trombemboolia juhud (sh arteriaalne tromboos ja tserebraalne tromboos, tromboflebiit, süvaveenide tromboos)		
Respiratoorsed, rindkere ja	Köha	Kopsutüsistused interstitsiaalsest alveoliidist/	Kopsufibroos, pleuraefusioon	Farüngiit, hingamisseiskus, kopsuemboolia	Krooniline interstitsiaalne kopsuhaigus,	Rindkerevalu, hüpoksia

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
mediastiinumi häired		pneumooniast ning sellega seotud surm (vaatamata metotreksaadi annusele ja ravi kestusele)			bronhiaalastma taolised reaktsioonid koos köha, hingelduse ja patoloogiliste leidudega kopsufunktsiooni uuringutes	
Seedetrakti häired*	Isutus, kõhulahtisus (eriti esimese 24...48 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamist), kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, haavandiline stomatiit (eriti esimese 24...48 tunni vältel pärast metotreksaadi manustamist)		Seedetrakti haavandid ja verejooksud, pankreatiit	Enteriit, gingiviit, meleena	Veriokse	Mitte-infektsioosne peritoniit, sooleperforatsioon, glossiit
Maksa ja sapiteede häired	Maksaga seotud ensüümide aktiivsuse tõus (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkaalne fosfataas ja bilirubiin)		Hepato-toksilisus, maksasteatoos, krooniline maksafibroos ja -tsirroos, albumiini-sisalduse vähenemine seerumis	Äge hepatiit	Äge maksanekroos, äge maksa lagunemine, maksa-puudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Eksanteem, erüteem, kihelus, valgusüli-tundlikkus, naha haavandumine	Raskele toksilisusele viitavate fenomenidena Stevensi-Johnsoni sündroom*, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom); herpetiformsed nahalööbed, urtikaaria, tugevnenud nahapigmentatsioon, noduloos, häirunud haava paranemine	Akne, petehhiad, ekhümoosid, multiformne erüteem, erütematoossed lööbed, tugevnenud pigmentatsioon küüntel, onühholüüs	Furunkuloos, tele-angiektasias, äge paronühhia	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimi-reaktsioon (DRESS), dermatiit, naha eksfoliatsioon /eksfoliatiiv-dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Artralgia, müalgia, osteoporoos	Pingemurd		Lõualuu osteonekroos (lümfoproliferatiivsete

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
						häiretega kaasnev)
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniini kliirensi vähenemine		Nefropaatia, neeru-puudulikkus, tsüstiit koos haavandumisega (võimalik koos hematuuriaga), urineerimishäired, düsuuria, oliguuria, anuuria	Hüperurikeemia, uurea ja kreatiniini kontsentratsiooni suurenemine seerumis, asoteemia	Hematuuria, proteinuuria	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			Loote sünnidefektid	Raseduse katkemine	Lootesurm	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupehaavandid ja -põletik	Mööduv oligospermia, mööduvad menstruaaltsiooni-häired	Häirunud ovogenees/spermatogenees*, viljatus*, menstruaaltsükli häired, libiido kadumine, impotentsus, eritis tupest, günekomastia	Urogenitaalne düsfunktsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, halb enesetunne		Pürekxia			Külmavärinad

* Teavet tõsiste kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.4.

Metotreksaadi intratekaalsel kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed

Pärast metotreksaadi intratekaalset kasutamist võimalikud KNS-iga seotud kõrvaltoimed võivad avalduda erinevalt:

- äge keemiline arahnoidiit (ämblikvõrkkesta põletik) avaldub peavalu, seljavalu, kaelajäikuse ja palavikuna;
- alaäge müelopaatia, millele on iseloomulik nt paraparees/parapleegia (haarab ühte või mitut spinaalnärvijuurt);
- krooniline leukoentsefalopaatia, mis avaldub segasuse, ärrituvuse, somnolentsuse, ataksia, dementsuse, krampihoogude ja koomana. Selline KNS-i toksilisus võib süveneda ja lõppeda surmaga.

On tõendeid, et kraniaalse kiirituse ja metotreksaadi intratekaalse kasutamise kombinatsioon suurendab leukoentsefalopaatia sagedust. Pärast metotreksaadi intratekaalset manustamist peab hoolikalt jälgima võimalike neurotoksilisuse nähtude (meningeaalärritus, mööduv või püsiv halvatus, entsefalopaatia) suhtes.

Metotreksaadi intratekaalne ja intravenoosne manustamine võib põhjustada ka surmaga lõppevat ägedat entsefaliiti ja ägedat entsefalopaatiat.

On teatatud periventrikulaarse KNS-i lümfoomiga patsientidest, kellel pärast ravi intratekaalse metotreksaadiga moodustus ajusong.

Metotreksaadi intramuskulaarsel kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed

Pärast metotreksaadi **intramuskulaarset kasutamist** võivad süstekohal avalduda **lokaalsed kõrvaltoimed** (põletustunne) või kahjustus (steriilne abstsess, rasvkoe lagunemine).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Turuletulekujärgne kogemus on näidanud, et metotreksaadi üleannustamine toimub üldiselt suukaudse ravi korral, aga ka intravenoosel, intramuskulaarsel või intratekaalsel kasutamisel. Suukaudse üleannustamise teadete põhjal võeti üks kord nädalas manustamiseks ette nähtud annuseid ekslikult üks kord ööpäevas (koguannusena või jagatuna mitmeks üksikannuseks).

Pärast suukaudset või intravenooset üleannustamist tekkivad sümptomid on seotud peamiselt vereloome ja seedesüsteemiga. Tekkisid näiteks leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, müelosupressioon, mukosiit, stomatiit, suuõõne haavandid, iiveldus, oksendamine, samuti seedetrakti haavandid ja verejooksud. Mõnel juhul intoksikatsiooninähud puudusid.

Teatatud on ka surmajuhitudest üleannustamise tagajärjel. Neil juhtudel on teatatud ka sepsisest, septilisest šokist, neerupuudulikkusest ja aplastilisest aneemiast.

Üleannustamise ravi

Toksiliste kõrvaltoimete ennetamiseks ja raviks on olemas spetsiifiline antidoot kaltsiumfolinaat.

a) Ennetamine

Alates metotreksaadi annusest 100 mg/m² kehapindala kohta peab ravile järgnema kaltsiumfolinaadi manustamine. Kaltsiumfolinaadi kui antidoodi annuse ja kasutamise kestuse kohta lugege vastavast erialakirjandusest.

b) Ravi

Ravi metotreksaadi väikeseannuselise ravi (metotreksaadi üksikannus < 100 mg/m² kehapindala kohta) mürgistussümptomite korral, mis võivad olla tingitud tetrahüdrofoolhappe vaegusest: kohe kaltsiumfolinaati 6...12 mg i.v. või i.m., seejärel sama annust korrata 3...6-tunniste vahedega (vähemalt 4 korda).

Tugevama kaltsiumfolinaatkaitse kohta metotreksaadi aeglustunud eritumise korral ravi ajal keskmiste ja suurte metotreksaadi annustega lugege vastavast erialakirjandusest.

Metotreksaadi manustamise ja kaltsiumfolinaadi kasutamise vahelise ajavahemiku pikenedes väheneb kaltsiumfolinaadi efektiivsus. Kaltsiumfolinaadi optimaalse annuse ja manustamise kestuse määramiseks on vaja jälgida metotreksaadisisaldust seerumis.

Suure üleannustamise korral võib olla vajalik hüdratsioon ja uriini leelistamine, et vältida metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse.

Kui mürgistuse põhjus on oluliselt aeglustunud eritumine (metotreksaadisisaldus seerumis), nt ägeda neerupuudulikkuse tagajärjel, võib kaaluda hemodialüüsi ja/või hemoperfusiooni. Tõhus puhastumus metotreksaadist saavutati kiirel hemodialüüsil suure filtreerimiskiirusega (*high-flux*) dialüsaatoriga. Metotreksaadi eritumist ei kiirendanud ei tavaline hemodialüüs ega ka peritoneaaldialüüs.

Juhusliku intratekaalse üleannustamise korral võivad osutada vajalikuks intensiivsed süsteemsed vastuabinõud:

suures annuses kaltsiumfolinaadi **süsteemne - mitte intratekaalne!** - manustamine, leelistatud diurees, kiire liikvordirenaaž ja ventrikulo-lumbaalne perfusioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antimetaboliidid, foolhappe analoogid; ATC-kood: L01BA01.

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis kuulub antimetaboliitide kui tsütotoksiliste ainete rühma. Ravimi toime seisneb ensüüm dihidrofolaaži reduktaasi konkureerivas pärssimises, mille kaudu see inhibeerib DNA sünteesi. Lisaks on ravimil immunosupressiivne ja põletikuvastane toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Metotreksaat imendub pärast suukaudset manustamist seedetraktist. Väikestes annustes manustatuna (7,5...80 mg/m² kehapiina kohta) on keskmine bioaadavus ligikaudu 70%, kuid võimalik on ka suur varieerumine eri isikute vahel ja samal isikul (25%...100%). Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse 1...2 tunniga. Bioaadavus pärast subkutaanset, intravenooset ja intramuskulaarset manustamist on samaväärne. Ligikaudu 50% metotreksaadist seondub vereplasma valkudega. Jaotumisel kudedesse satub see polüglutamaatidena suurtes kontsentratsioonides eriti maksa, neerudesse ja põrna, kus see võib püsida nädalaid ja kuid. Väikestes annustes manustatuna satub metotreksaat liikvorisse minimaalses koguses. Suurte annuste (300 mg/kg kehakaalu kohta) manustamisel on liikvoris mõõdetud kontsentratsioon vahemikus 4...7 µg/ml. Lõplik poolväärtusaeg on keskmiselt 6...7 tundi ja varieerub märkimisväärselt (3...17 tundi). Patsientide puhul, kellel on kolmas jaotusruum (pleuraefusioon, astsiit), võib poolväärtusaeg olla normaalajast 4 korda pikem. Ligikaudu 10% manustatud metotreksaadi annusest metaboliseeritakse maksas. Põhiline metaboliit on 7-hüdroksümetotreksaat.

Eritumine toimub peamiselt muutumatul kujul eelkõige neerude kaudu, glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse eritumise teel proksimaalsetes tuubulites. Ligikaudu 5%...20% metotreksaadist ja 1%...5% 7-hüdroksümetotreksaadist elimineeritakse sapiga. Eksisteerib väljendunud enterohepaatiline tsirkulatsioon.

Neerupuudulikkuse korral aeglustub eliminatsioon märkimisväärselt. Pole teada, kas maksafunktsiooni häire pärsib eliminatsiooni.

Rottidel ja ahvidel läbib metotreksaat platsentaarbarjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud kroonilise toksilisuse uuringutes ilmnes toksiline toime seedetrakti kahjustuste, müelosupressiooni ja hepatoksilisusena.

Mutageenne ja kantserogeenne toime

Pikaajalised uuringutes rottide, hiirte ja hamstritega ei ilmnunud metotreksaadi kasvajat tekitavat toimet. Metotreksaat kutsus esile geeni ja kromosoomi mutatsioone nii *in vitro* kui *in vivo*. Inimesel kahtlustatakse mutageenset toimet.

Reproduktiivne toksikoloogia

Nelja liigi (rotid, hiired, küülikud, kassid) puhul on kindlaks tehtud teratogeenne toime. Reesusmakaakidel ei ilmnunud arenguhäireid, mis oleksid võrreldavad inimestel esinenutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Tugevad oksüdeerijad ja happed. Täheldatud on pretsipitatsiooni ja lahuse hägustumist segamisel kloorpromasiinvesinikkloriidiga, droperidooliga, idarubitsiiniga, metoklopramiidvesinikkloriidiga, hepariini lahusega, prednisoloonnaatriumfosfaadiga ja prometasiinvesinikkloriidiga.

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast avamist: 24 tundi.

Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Euroopa farmakopöale vastavad I tüüpi klaasist läbipaistvad vormitud viaalid.

Methotrexate Ebewe on saadaval individuaalsetes pakendites, mis sisaldavad ühte viaali (5000 mg/50 ml).

Viaalid on suletud fluoropolümeeriga kaetud klorobutüülist korgiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Metotreksaat parenteraalseks manustamiseks ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid. Kasutamata jäänud lahus tuleb seetõttu hävitada.

Parenteraalseid metotreksaadi preparaate võib valmistada järgmiste intravenoosete infusioonilahustega: 0,9% naatriumkloriidi, 5% glükoosi, 10% glükoosi ja Ringeri laktaadilahus. Teisi ravimeid ei tohi segada metotreksaadiga samas mahutis.

Tsütostaatikumide käsitlemine

Tsütostaatikume võivad käsitleda ainult spetsiaalse koolituse saanud töötajad ning ainult selleks ettenähtud spetsiaalses kohas. Tööpinnad peavad olema kaetud imava paberiga plastalusel, mis tuleb pärast kasutamist hävitada.

Peab kandma kaitsekindaid ja -prille, et vältida võimalikku kontakti naha või silmadega.

Metotreksaat ei tekita nahale sattudes ville ega kahjusta seetõttu nahka. Sellele vaatamata tuleb metotreksaadi kokkupuutel nahaga seda otsekohe veega loputada. Mööduvat kipitust võib leevendada lahja kreemiga. Suuremate metotreksaadikoguste imendumise kahtluse korral (sõltumata imendumistest) peab rakendama ravi leukovoriiniga. Rasedad ei tohi tsütostaatikume käsitleda.

Jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt raviasutuse standardprotseduuridele tsütotoksiliste ainete

hävitamise kohta ja vastavuses kohalike seadustega.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Härgmäe 22
13525 Tallinn
Eesti

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

1067522

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

22.06.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2022