

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebetrex 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 10 mg metotreksaattia (10,97 mg:na metotreksaattinatriumia).

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,8 mg/ml natriumia (0,16 mmol/ml natriumia).

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,75 ml injektionestettä, sisältää 7,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1 ml injektionestettä, sisältää 10 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,5 ml injektionestettä, sisältää 15 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 2 ml injektionestettä, sisältää 20 mg metotreksaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas, keltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aktiivinen nivelreuma aikuisilla
- Vaikea aktiivinen lasten idiopaattinen moninivelreuma (JIA), kun vaste tulehduskipulääkkeille (NSAID) on riittämätön
- Psoriasis vulgariksen vaikeahoitoinen ja vammauttava muoto, jolle muut hoidot, kuten valohoito, PUVA-hoito ja retinoidit, eivät anna riittävää vastetta, ja vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Tärkeä varoitus koskien metotreksaatin annostelua:

Reumasairauksien tai ihosairauksien hoidossa käytettävää metotreksaattia saa käyttää vain kerran viikossa. Virheellinen metotreksaatin annostelu voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin ja myös kuolemaan. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta hyvin huolellisesti.

Ebetrexia saavat määrätä vain lääkkeen ominaisuuksiin ja vaikutusmekanismiin perehtyneet lääkärit. Ebetrex injisoidaan kerran viikossa.

Potilaalle tulee kertoa selkeästi, että Ebetrexia annetaan **vain kerran viikossa**.

On suositeltavaa valita tietty viikonpäivä ”injektiopäiväksi”.

Lääkkeen antaa yleensä terveydenhoitohenkilö. Jos kliininen tila sallii, hoitava lääkäri voi valikoiduissa tapauksissa delegoida lääkkeen antamisen potilaalle itselleen suoritettavaksi. Näissä tapauksissa lääkärin tulee opettaa potilaalle lääkkeen anto yksityiskohtaisesti.

Annostus nivelreumapotilailla:

Suositellaan että koeannos annetaan parenteraalisesti viikko ennen hoidon aloittamista idiosynkraattisten haittavaikutusten selvittämiseksi.

Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa joko ihon alle, lihakseen tai laskimoon. Annosta voidaan suurentaa asteittain 2,5 mg:lla viikossa riippuen taudin aktiivisuudesta ja potilaan sietokyvystä. Annosta 25 mg viikossa ei tule ylittää.

Kuitenkin suurempiin annoksiin kuin 20 mg/viikko voi liittyä merkittävästi lisääntyneitä toksisuutta, etenkin luuydinsuppressiota. Hoitovaste on odotettavissa noin 4-8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annos tulee vähitellen pienentää mahdollisimman pieneen vaikuttavaan ylläpitoannokseen.

Annostus lapsilla ja nuorilla lasten idiopaattisessa moninivelreumassa

Suositusannos on 10-15 mg/m² (kehon pinta-ala) / viikko. Hoitoresistenteissä tapauksissa viikottainen annos voidaan suurentaa 20 mg/aan/m² (kehon pinta-ala) / viikko. Jos annosta suurennetaan, tiheämpi tarkkailu on tarpeen.

Koska tiedot laskimoon annosta lapsille ja nuorille ovat rajalliset, tulee parenteraalinen anto rajoittaa ihon alle ja lihakseen annettaviin injektioihin.

Lasten moninivelreumaa sairastavat tulee aina lähettää lasten ja nuorten hoitoon erikoistuneeseen reumayksikköön.

Ebtrexin käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä ikäryhmällä ovat riittämättömät (ks. kohta 4.4).

Annostus vaikeaa psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla:

Idiosynkraattisten haittavaikutusten havaitsemiseksi suositellaan 5-10 mg:n testiannoksen parenteraalista antamista viikkoa ennen varsinaisen hoidon aloittamista.

Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa joko ihon alle, lihakseen tai laskimoon. Annosta tulee suurentaa tarvittaessa, mutta se ei saa ylittää metotreksaatin enimmäisannosta 30 mg viikossa. Hoitovaste on odotettavissa noin 2-6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta tulee pienentää vähitellen mahdollisimman pieneen vaikuttavaan ylläpitoannokseen.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla:

Ebtrexia tulee antaa varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Annos määräytyy seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annosteltava % annoksesta
> 50	100 % annoksesta
20-50	50 % annoksesta
< 20	Ebtrexia ei tule käyttää

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Metotreksaattia tulee antaa hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista.

Iäkkäät

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäillä potilailla heikentyneen maksan ja munuaisten toiminnan takia sekä iän myötä pienenevien folaattivarastojen takia.

Käyttö potilaalla, jolla on kolmas jakaantumistila (pleuraeffuusio, askites):

Metotreksaatin annoksen pienentäminen tai joissakin tapauksissa käytön lopettaminen voi olla tarpeen, koska metotreksaatin puoliintumisaika voi pidentyä nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakaantumistila (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

Antotapa ja hoidon kesto:

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Ebetrex voidaan antaa ihon alle, lihakseen tai laskimoon. Aikuisilla laskimoon anto tulee suorittaa bolusinjektiona.

Ks. myös kohta 6.6.

Lääkäri päättää hoidon kokonaiskeston.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä.

Ainoastaan kirkkaita, hiukkasettomia liuoksia saa käyttää.

Metotreksaatin joutumista iholle tai limakalvoille on vältettävä! Jos kontaminaatiota kuitenkin tapahtuu, tulee kyseiset paikat välittömästi huuhdella runsaalla vesimäärällä! Ks. kohta 6.6.

Nivelreuman, lasten monivelreuman ja vaikean psoriaasin ja nivelpsoriaasin Ebetrex-hoito on pitkäaikaishoitoa.

Nivelreuma

Hoitovaste nivelreumapotilailla on odotettavissa 4-8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Oireet saattavat palautua hoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikea psoriaasi ja nivelpsoriaasi

Hoitovaste on yleensä odotettavissa 2-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen hoito lopetetaan tai sitä jatketaan riippuen taudinkuvasta ja laboratorioparametrien arvoista.

Erityishuomautus:

Jos siirrytään suun kautta annosta parenteraaliseen antoon, saatetaan annosta joutua pienentämään, koska metotreksaatin hyötyosuus suun kautta annon jälkeen on erilainen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Ebetrexin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle
- maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.2)
- alkoholin väärinkäyttö
- munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min, ks. myös kohta 4.2)
- verisairaudet, kuten luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkittävä anemia
- immuunipuutos
- vakavat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- suutulehdus, suuontelon haavaumat ja diagnosoitu aktiivinen maha-suolikanavan ulkus
- raskaus ja imetys (ks. myös kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävällä rokotteella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille täytyy ilmoittaa selkeästi, että Ebetrexia annostellaan **kerran viikossa**, ei joka päivä.

Metotreksaatin väärä annostelu voi johtaa vakaviin, mahdollisesti kuolemaan johtaviin haittavaikutuksiin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen henkilökunnalle ja potilaalle tulee antaa selkeät ohjeet.

Hoidossa olevia potilaita tulee tarkkailla asianmukaisesti, jotta mahdolliset toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voitaisiin havaita mahdollisimman pienellä viiveellä. Tämän vuoksi metotreksaattia saavat antaa ainoastaan lääkärit, tai sen käyttöä saavat valvoa ainoastaan lääkärit, joilla on tietoa ja kokemusta antimetaboliittien käytöstä.

Koska vaikeat tai jopa kuolemaan johtavat toksiset reaktiot ovat mahdollisia, lääkärin tulee kertoa potilaille tarkasti hoitoon liittyvistä riskeistä (myös toksisuuden varhaisista oireista ja löydöksistä) ja suositelluista turvatoimenpiteistä. Heille on kerrottava, että lääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jos myrkytysoireita ilmenee, ja että myrkytysoireita on tarkkailtava jatkuvasti (mukaan lukien säännölliset laboratoriotutkimukset). Annoksiin, jotka ylittävät 20 mg/viikko, voi liittyä merkittävästi lisääntyntä toksisuutta, erityisesti luuydinsuppressiota.

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisillä hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen fertiilitietin heikkenemistä, oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Lisäksi metotreksaatti aiheuttaa ihmisillä alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita. Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden kanssa tulee keskustella mahdollisista lisääntymiseen kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 4.6). Suositellaan, että metotreksaattihoitoa saaneet miehet eivät siitä lasta hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta sen jälkeen. Koska metotreksaatti voi aiheuttaa vakavia ja mahdollisesti pysyviä häiriöitä spermatogeneesissa, miesten tulisi selvittää sperman säilymisen mahdollisuutta ennen hoidon aloittamista.

Ihon ja limakalvojen kontaktia metotreksaatin kanssa tulee välttää. Jos kontaminaatiota tapahtuu, kyseiset kohdat tulee huuhdella runsaalla vesimäärällä.

Suosittelvat tutkimukset ja turvatoimenpiteet:

Ennen metotreksaattihoitoa aloittamista tai ennen metotreksaattihoitoa jatkamista taun jälkeen:

Täydellinen verenkuvaa ja erittelylaskenta, verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkokuva ja munuaistoimintakokeet. Tuberkuloosi ja hepatiitti tulee sulkea pois, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hoidon aikana (viikoittain kahden ensimmäisen viikon aikana, sitten kahden viikon välein seuraavan kuukauden ajan; sen jälkeen leukosyyttien määrästä ja potilaan tilasta riippuen vähintään kerran kuussa seuraavien kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen vähintään joka kolmas kuukausi):

Tarkkailun tihentämistä tulee harkita myös, kun annosta suurennetaan. Erityisesti iäkkäitä potilaita tulisi tutkia tiheästi varhaisten toksisuuden oireiden toteamiseksi.

1. Suun ja nielun tutkimus limakalvomuutosten varalta.

2. Täydellinen verenkuvaa ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet. Metotreksaatin aiheuttama hematopoeettinen suppressio voi ilmaantua äkillisesti, myös näennäisesti turvallisilla annoksilla. Jos valkosolu- tai verihiutalemäärä laskee voimakkaasti, tulee hoito lopettaa ja antaa sopivaa tukihoitoa. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan kaikista infektiioon viittaavista merkeistä ja oireista. Samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia) saavien potilaiden verenkuvaa ja verihiutaleita tulee tarkkailla huolellisesti. Pitkäaikaisessa metotreksaattihoitossa tulee ottaa luuydinbiopsiat.

Maksantoimintakokeet: Erityistä huomiota tulee kiinnittää maksatoksisuuden ilmenemiseen. Hoitoa ei tule aloittaa tai se tulee lopettaa, jos maksantoimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee mitä tahansa poikkeavuuksia. Poikkeavien arvojen tulisi palautua normaaliksi kahden viikon sisällä, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Transaminaasien tilapäistä suurenemista kaksin-kolminkertaisiksi esiintyy 13-20 %:lla potilaista. Pysyvät maksaentsyymien poikkeavuudet ja/tai seerumin albumiinin aleneminen voivat viitata vakavaan maksatoksisuuteen.

Entsyymien seuranta ei riitä morfologisesti havaittavan maksatoksisuuden ennustamiseen luotettavasti, eli myös silloin kun transaminaasit ovat normaalirajoissa, vain histologisesti havaittavaa maksafibroosia tai harvemmin myös maksakirroosia voi esiintyä.

Ei ole todisteita siitä, että maksabiopsiaa kannattaisi käyttää maksatoksisuuden tarkkailuun reumasairauksissa.

Ei tiedetä, onko maksabiopsia ennen hoitoa ja hoidon aikana tarpeellinen psoriaasipotilailla. Lisätutkimuksia tarvitaan osoittamaan, voidaanko maksakokeilla tai tyypin III kollageenin propeptidillä riittävän hyvin havaita maksatoksisuus. Arviointi tulee suorittaa tapauskohtaisesti ja potilaat tulee eritellä niihin, joilla ei ole riskitekijöitä, ja niihin, joilla on riskitekijöitä, kuten aiempi liiallinen alkoholinkäyttö, jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymiarvot, anamneesissa maksasairaus, perinnöllinen maksasairaus perheessä, diabetes, lihavuus, anamneesissa merkittävä altistuminen maksatoksille lääkkeille tai aineille ja pitkäkestoinen metotreksaattihoito tai 1,5 mg:n tai sitä suuremmat kumulatiiviset annokset.

Jos maksaentsyymien arvot jatkuvasti suurenevat, tulee annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista harkita.

Mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi muita maksatoksisia lääkevalmisteita ei tule ottaa metotreksaattihoitoa aikana, *ellei se ole selkeästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulee välttää tai se tulee minimoida (ks. kohta 4.5). Maksaentsyymiarvoja tulee seurata tarkemmin potilailla, jotka saavat metotreksaatin kanssa samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia). Samaa tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia).

Erityistä varovaisuutta tulee yleensä noudattaa insuliinilla hoidettavien diabetespotilaiden hoidossa, sillä yksittäisissä tapauksissa metotreksaattihoitoa aikana maksakirroosi on kehittynyt ilman transaminaasien ajoittaista suurenemista.

3. Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla munuaistointoimintakokein ja virtsa-analyysillä.

Jos seerumin kreatiniini on suurentunut, annosta tulisi pienentää. Jos seerumin kreatiniini on yli 2 mg/dl, ei metotreksaattihoitoa tule antaa.

Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, voidaan munuaisten vajaatoiminnan odottaa johtavan suurempiin pitoisuuksiin seerumissa, mikä voi johtaa vaikeampiin haittavaikutuksiin.

Jos munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt (kuten esimerkiksi vanhuksilla), tarkkailun tulee olla tiheämpää. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti annettaessa samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka muuttavat metotreksaatin eliminaatiota, aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. NSAID:t) tai voivat mahdollisesti johtaa verenmuodostuksen heikkenemiseen. Jos on olemassa riskitekijöitä, kuten - edes vähäinen – heikentynyt munuaisten toiminta, samanaikaista tulehduskipulääkitystä ei suositella. Dehydraatio voi myös lisätä metotreksaatin toksisuutta.

4. Hengityselimistö: Potilaalta kysytään mahdollisesta keuhkojen vajaatoiminnasta ja jos tarpeen tehdään keuhkofunktio-testit.

Akuuttia tai kroonista interstiaalipneumoniaa, johon usein liittyy veren eosinofiliaa, saattaa ilmetä, ja kuolemantapauksia on raportoitu. Tyypillisiä oireita ovat hengenahdistus, yskä (erityisesti kuiva yskä), rinnan alueen kipu ja kuume, joiden varalta potilaat tulee tutkia jokaisella seurantakäynnillä. Potilaille tulee kertoa pneumonian riskistä ja heitä tulee neuvoa ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos heillä ilmenee sitkeää yskää tai hengenahdistusta.

Metotreksaatin anto tulee lopettaa, jos potilas saa keuhko-oireita, ja hänet tulee tutkia perusteellisesti (otettava myös keuhkokuva) infektion ja kasvainten poissulkemiseksi. Jos metotreksaatin aiheuttamaa keuhkosairautta epäillään, tulee kortikosteroidihoito aloittaa eikä metotreksaattihoitoa tule aloittaa uudelleen.

Metotreksaatin aiheuttamat keuhkosairaudet eivät aina ole täysin palautuvia.

Keuhko-oireet vaativat nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoitoa lopettamista. Metotreksaatin aiheuttamia keuhkosairauksia, kuten pneumoniittia voi ilmetä äkillisesti missä hoidon vaiheessa tahansa ja ne eivät ole aina palautuvia, ja niitä on raportoitu kaikilla annoksilla (myös matalalla 7,5 mg/viikko annoksella).

Metotreksaattihoidon aikana voi esiintyä opportunistinen infektiio, mukaan lukien pneumocystis carinii – pneumonia, mikä voi olla kuolemaan johtava. Jos potilaalla esiintyy keuhko-oireita, pneumocystis carinii – pneumonian mahdollisuus tulisi ottaa huomioon.

Erityisen varoen tulee hoitaa potilaita, joilla on hengityksen vajaatoiminta.

Erityisen varovainen tulee olla hoidettaessa potilaita, joilla on inaktiiveja kroonisia infektioita (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, hepatiitti B tai C), koska aktivoituminen on mahdollista.

5. Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, voi se heikentää vastetta rokotteelle ja vaikuttaa immunologisten testien tuloksiin. Samanaikaisesti ei saa antaa rökotusta elävillä rökotteilla.

6. Pieniä metotreksaattiannoksia saavilla potilailla saattaa ilmetä pahanlaatuisia lymfoomia, jolloin hoito tulee lopettaa. Jos lymfooma ei parane spontaanisti, tulee aloittaa sytotoksinen lääkitys.

Potilailla, joilla on patologista nesteen kertymistä kehon onteloihin (”kolmas tila”), kuten askites tai pleuraeffuusio, plasman metotreksaatin eliminaation puoliintumisaika pitenee. Pleuraeffuusiot ja askites tulee tyhjentää ennen metotreksaattihoidon aloittamista.

Kuivumiseen johtavat tilat, kuten pahoinvointi, ripuli, suutulehdus, voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta koska sen pitoisuus suurenee. Näissä tapauksissa metotreksaattihoito tulisi keskeyttää, kunnes oireet poistuvat.

On tärkeää tunnistaa potilaat, joilla on mahdollisesti kohonneet metotreksaattipitoisuudet 48 tunnin kuluessa hoidon antamisesta, koska muutoin metotreksaatin toksisuus voi olla palautumatonta.

Toksisisena vaikutuksena voi esiintyä ripulia ja haavaista suutulehdusta, ja ne vaativat hoidon lopettamista tai muutoin suolenpukkeama voi johtaa verenvuotoiseen suolitulehdukseen ja kuolemaan.

Hoito tulee keskeyttää, jos esiintyy veren oksentamista, ulosteiden värjäytymistä tai veriulosteita.

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai näiden johdannaisia sisältävät valmisteet saattavat heikentää metotreksaatin tehokkuutta.

7. Käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä ikäryhmällä ovat riittämättömät (ks. kohta 4.2).

Säteilyn indusoima dermatiitti tai auringonpolttama voi ilmetä uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-reaktio). Psoriaasileesiot voivat pahentua UV-säteilyn ja samanaikaisen metotreksaatin annon aikana.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Raskaus tulisi sulkea pois ennen kuin Ebetrexia annetaan. Metotreksaatti aiheuttaa sikiötoksisuutta, abortteja ja sikiövaurioita ihmisellä. Metotreksaatti vaikuttaa spermatogeneesiin ja munasolujen muodostumiseen sen käytön aikana, mikä voi johtaa alentuneeseen hedelmällisyyteen. Nämä vaikutukset ovat ilmeisesti palautuvia hoidon päätyttyä. Miesten ja naisten tulisi käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta sen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien potilaiden kanssa tulisi keskustella lisääntymiseen kohdistuvista mahdollisista riskeistä ja heidän partnereitaan tulisi neuvoa asianmukaisesti (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläinkokeissa tulehdukkipuläkkeet (NSAID:t), salisyylihappo mukaan lukien, vähensivät metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja siten lisäsivät sen toksisuutta. Kuitenkaan kliinisissä tutkimuksissa, joissa tulehdukkipuläkkeitä ja salisyylihappoa annettiin samanaikaisesti metotreksaatin kanssa

nivelreumapotilaille, ei haittavaikutusten havaittu lisääntyvän. Nivelreuman hoitoa näillä lääkkeillä voidaan jatkaa matala-annoksisen metotreksaattihoidon aikana, mutta tällöin potilaan tilaa tulee seurata tarkasti. Säännöllinen alkoholin käyttö ja muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden anto lisäävät metotreksaatin maksatoksisten vaikutusten todennäköisyyttä.

Mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia, atsatiopriinia, sulfasalatsiinia ja retinoideja) käyttäviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksatoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholin käyttöä tulee välttää Ebtrex-hoidon aikana.

Muiden hematotoksisten lääkkeiden (esim. metamitsoli) käyttö lisää metotreksaatin vaikeiden hematotoksisten vaikutusten todennäköisyyttä.

Metotreksaatin, antikonvulsanttien (pienemmät metotreksaatin pitoisuudet veressä) ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin puoliintumisajan piteneminen) farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista tulee olla tietoinen. Salisylaatit, fenyylibutatsoni, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, tetrasykliinit, aminopyridiinijohdannaiset, sulfonamidit ja p-aminobentsoehappo syrjäyttävät metotreksaattia seerumin albumiinista ja siten lisäävät hyötyosuutta (epäsuora annoslisyys).

Probenesidi ja miedot orgaaniset hapot saattavat myös vähentää metotreksaatin tubulaarista eritystä ja myös siten aiheuttaa epäsuoraa annoksen suurenemista.

Antibiootit, kuten penisilliinit, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäisissä tapauksissa vähentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa, joten metotreksaatin suurentuneita pitoisuuksia seerumissa ja samanaikaista hematologisen ja gastrointestinaalisen toksisuuden lisääntymistä saattaa ilmetä.

Suun kautta otettavat antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit saattavat vähentää metotreksaatin imeytymistä suolesta tai häiritä enterohepaattista kiertoa estämällä suolen flooran toimintaa tai vaimentamalla bakteerimetabolialia.

Kun annetaan mahdollisesti luuytimeen kohdistuvia haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä (kuten sulfonamideja, trimetopriinia/sulfametoksatsolia, kloramfenikolia, pyrimetamiinia), tulee ottaa huomioon, että hematopoieettisten häiriöiden riski saattaa lisääntyä.

Samanaikainen anto folaatin puutetta aiheuttavien lääkkeiden (kuten sulfonamidien, trimetopriinin/sulfametoksatsolin) kanssa saattaa johtaa metotreksaatin toksisuuden lisääntymiseen. Tämän takia tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on foolihapon puute. Toisaalta foliinihappoa sisältävien lääkkeiden tai foolihappoa tai sen johdannaisia sisältävien vitamiinivalmisteiden samanaikainen anto saattaa heikentää metotreksaatin tehokkuutta.

Metotreksaatin toksisten vaikutusten ei odoteta lisääntyvän annettaessa Ebtrexin kanssa samanaikaisesti muita reumalääkkeitä (esim. kultayhdisteitä, penisillamiinia, hydroksiklorokiinia, sulfasalatsiinia, atsatiopriinia, siklosporiinia).

Vaikka metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä saattaa lisätä metotreksaatin tehoa johtuen sulfasalatsiinin aiheuttamasta foolihapposynteesin estosta ja siten johtaa haittavaikutusriskin suurenemiseen, näitä vaikutuksia havaittiin ainoastaan yksittäisillä potilailla useassa tutkimuksessa.

Samanaikainen protonipumpun salpaajien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, anto voi johtaa yhteisvaikutuksiin: Samanaikainen metotreksaatin ja omepratsolin anto on johtanut metotreksaatin munuaisten kautta tapahtuvan metabolian hidastumiseen. Samanaikainen pantopratsolin antaminen johti yhdessä tapauksessa 7-hydroksimetotreksaattimetaboliitin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation estymiseen, johon liittyi lihaskipua ja vilunväristyksiä.

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa, minkä vuoksi teofylliinin pitoisuuksia veressä tulee tarkkailla silloin, kun sitä annetaan samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Liiallista kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien virvokkeiden (kahvia, kofeiinia sisältäviä virvokkeita, mustaa teetä) nauttimista tulee välttää metotreksaattihoidon aikana, sillä metotreksaatin teho voi heiketä johtuen mahdollisesta metotreksaatin ja metyyliksantiinien yhteisvaikutuksesta adenosinireseptoreissa.

Metotreksaatin ja leflunomidin yhteiskäyttö saattaa lisätä pansytopeniaa.

Metotreksaatin käyttö johtaa merkaptopuriinien pitoisuuksien lisääntymiseen plasmassa, minkä vuoksi näiden yhteiskäyttö saattaa vaatia annoksen muuttamista.

Erityisesti ortopedisessa leikkauksessa, jossa infektiotaltius on suuri, metotreksaatin ja immuunivastetta muuttavien aineiden yhdistelmää tulee käyttää varoen.

Typpioksidipohjaiset anestesia-aineet potentoivat metotreksaatin vaikutusta foolihappometaboliaan ja johtavat vaikeaan, vaikeasti ennustettavaan luuytimen suppression ja suutulehdukseen. Tämä voidaan estää antamalla kalsiumfolinaattia.

Kolestyramiini voi lisätä metotreksaatin ei-renaalista eliminaatiota estämällä enterohepaattista kiertoa.

Metotreksaattipuhdistuman hidastuminen tulee ottaa huomioon käytettäessä samanaikaisesti muita sytostaatteja.

Metotreksaattihoidon aikana annettu sädehoito voi lisätä pehmytkudoksen tai luun nekroosin vaaraa.

Koska metotreksaatti saattaa vaikuttaa immuunijärjestelmään, se voi vääristää rokote- ja testituloksia. Metotreksaattihoidon aikana ei tule käyttää eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeissa metotreksaatti on ollut reproduktiotoksinen, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisillä; sen on osoitettu aiheuttavan sikiökuolemia ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia. Altistus rajallisella määrällä (42) raskaana olevia naisia johti epämuodostumien (kraniaaliset, kardiovaskulaariset ja raajojen epämuodostumat) lisääntymiseen (1:14). Jos metotreksaatin käyttö on lopetettu ennen raskaaksi tulemistä, raportoidut raskaudet ovat olleet normaaleja. Hedelmällisessä iässä olevilta naisilta tulee sulkea pois raskauden mahdollisuus asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten raskaustesteillä, ennen hoidon aloittamista. Nainen ei saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana ja sukukypsässä iässä olevien miesten ja naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ebetrex-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos näistä varotoimista huolimatta nainen tulee raskaaksi tänä ajanjaksona, tulee lääkärin kertoa hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvista haitallisten vaikutusten riskeistä.

Koska metotreksaatti voi olla genotoksinen, kaikkia naisia, jotka haluavat saada lapsen, tulee neuvoa hakeutumaan perinnöllisyysneuvontaan jo ennen hoidon aloitusta, jos mahdollista, ja miesten tulee kysyä neuvoa mahdollisesta sperman varastoimisesta ennen hoidon aloittamista.

Imetys: Koska metotreksaatti kulkeutuu äidinmaitoon ja saattaa olla toksinen imeväiselle, hoito on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Jos imetyksen aikainen käyttö on välttämätöntä, imetys tulee lopettaa ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja huimausta, voi esiintyä hoidon aikana. Ebetrexilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat Ebetrexin annoksesta ja antotiheydestä. Vaikeita haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä myös pienillä annoksilla, joten on välttämätöntä, että lääkäri tarkkailee potilasta säännöllisesti lyhyin aikavälein.

Suurin osa haittavaikutuksista on ohimeneviä, jos ne tunnistetaan ajoissa. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, tulee annosta pienentää tai hoito keskeyttää ja aloittaa tarvittavat hoitotoimenpiteet (ks. kohta 4.9). Metotreksaattihoito tulee aloittaa uudelleen varoen ja sen välttämättömyys tulee tarkkaan harkita ja mahdollisten toksisten vaikutusten uudelleen ilmaantumiseen tulee olla entistä varautuneempi.

Taulukon haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lisätiedot on annettu taulukon jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot					Sepsis, opportunistiset infektiot (saattavat olla fataaleja joissakin tapauksissa), sytomegalovirusen aiheuttamat. Myös nokardioosi, histoplasma, cryptococcus mycosis ja levinnyt herpes simplex kuuluvat raportoituihin haittoihin.
Sydän				Perikardiitti, perikardiumeffuusio, perikardiumtamponaatio	
Veri ja imukudos		Leukosytopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoiettiset häiriöt.	Megaloblastinen anemia	Vaikeat lyydydindepressio vaiheet, aplastinen anemia. Lymfadenopatia, lymfoproliferatiiviset häiriöt (osittain reversiibelit), eosinofilia ja neutropenia. Näiden henkeä uhkaavien komplikaatioiden

					ensimmäisiä oireita voivat olla: kuume, kurkkukipu, suun limakalvojen haavaumat, flunssan kaltaiset oireet, voimakas väsymys, nenäverenvuoto ja ihon verenvuodot. Metotreksaatin käyttö tulisi lopettaa heti jos verisolujen määrä alenee merkitsevästi.
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki		Immunosuppressio, hypogammaglobulinemia, allerginen vaskuliitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Diabetes mellitus		
Psyykkiset häiriöt			Masennus	Mielialan vaihtelut	Unettomuus
Hermosto		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus	Kiertohuimaus, sekavuus, kouristuskohtaukset		Kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, makuaistin muutokset (metallin maku), akuutti aseptinen meningiitti ja meningismi (halvaus, oksentelu)
Silmät				Vakavat näön häiriöt	Konjunktiviitti, retinopatia
Kuulo ja tasapainoelin					
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Yksittäisiä lymfoomatapauksia, jotka useissa tapauksissa lievittyivät, kun metotreksaattihoido lopetettiin. Äskettäin tehdyssä tutkimuksessa ei		

			pystytty osoittamaan, että metotreksaattihoidon lisäksi lymfoomatapauksia.		
Verisuonisto			Vaskuliitti (vaikeana toksisena oireena)	Hypotensio, tromboemboliset tapahtumat (mukaan lukien valtimo- ja aivoverisuonitukos, laskimontukotulehdus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotukos, keuhkoembolia)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaaalialveoliitista/pneumoniitista johtuvat keuhkokomplikaatiot ja niihin liittyvät kuolemat (riippumattomia metotreksaattiannoksesta ja hoidon kestosta). Tyypillisiä oireita voivat olla: yleinen sairauden tunne, kuiva ärsytysyskä, lepodyspneaksi kehittyvä hengenahdistus, rintakipu, kuume. Jos tällaisia komplikaatioita epäillään, Ebetrex-hoito tulee lopettaa välittömästi ja infektioiden (pneumonia mukaan lukien) mahdollisuus tulee sulkea pois.	Keuhkofibroosi	Faryngiitti, apnea, keuhkoastman kaltaiset oireet, kuten yskä, hengenahdistus ja keuhkofunktiotestien patologiset löydökset	Pneumocystis carinii – pneumonia ja muut keuhkoinfektiot, keuhkoahantauti. Pleuraeffuusio.
Ruoansulatuselimistö	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen	Ripuli (erityisesti ensimmäisten 24-48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta).	Maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot	Enteriitti, veripuli, ientulehdus, malabsorptio	Verioksentus, toksinen megakoolon

	inflammaatio ja haavaumat (etenekin ensimmäisten 24-48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta). Stomatiitti, dyspepsia.				
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).		Maksaa rasvoittavan fibroosin ja kirroosin kehittyminen (ilmenee usein vaikka potilaan tilaa tarkkailtaisiin tiheään, normaalit maksaentsyymiarvot); seerumin albumiinin väheneminen.	Akuutti hepatiitti ja maksatoksisuus	Kroonisen hepatiitin uudelleen aktivoituminen, akuutti maksavaurio, maksan vajaatoiminta. Lisäksi herpes simplexin aiheuttamaa hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa on havaittu (ks. myös maksabiopsiaa koskeva huomautus kohdassa 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος		Eksanteema, eryteema, kutina	Urtikaria, valoherkkyys, ihon pigmentaation lisääntyminen, hiustenlähtö, hidastunut haavojen paraneminen, reumakyhmyjen lisääntyminen, herpes zoster, kipeät psorileesiot, (UV-säteily voi pahentaa psorileesioita samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana; katso myös kohta 4.4); vaikeat toksiset reaktiot: vaskuliitti, herpesen kaltainen	Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, kynsien irtoaminen, akne, petekia, ekkymoosit, erythema multiforme, punoittava ihottuma.	Akuutti kynsivallin tulehdus, furunkuloosi, teleangiektasiat, hikirauhastulehdus.

			ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, (Lyellin oireyhtymä)		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu, lihaskipu, osteoporoosi	Rasitusmurtuma	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakon inflammaatio ja haavauma (joihin mahdollisesti liittyy myös hematuriaa), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaus, anuria, veren runsastyyppisyys	Proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Lihakseen annetun metotreksaatin käytön jälkeen voi esiintyä paikallisia haittavaikutuksia (polttelun tunne) tai kudonvauriota (steriili abskessi, rasvakudoksen tuhoutuminen) injektio paikassa.		Kuume Metotreksaatin ihonalainen anto on hyvin siedetty. Vain vähäisiä paikallisia ihoreaktioita on havaittu ja niiden määrä vähenee hoidon aikana.
Tutkimukset					
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen inflammaatio ja haavaumat.	Oligospermia, kuukautishäiriöt	Libidon heikkeneminen, impotenssi, emätinerite, hedelmättömyys, gynekomastia.

Haittavaikutusten esiintyminen ja niiden vaikeusaste ovat suhteessa annokseen ja antotiheyteen. Koska kuitenkin vaikeita haittavaikutuksia voi esiintyä myös pienten annosten yhteydessä, on välttämätöntä, että lääkäri seuraa potilasta säännöllisesti lyhyin väliajoin.

Kun metotreksaattia annetaan lihakseen, paikalliset haittavaikutukset (polttelun tunne) tai kudonvauriot (steriilien abskessien muodostuminen, rasvakudoksen tuhoutuminen) ovat yleisiä injektio kohdassa. Ihonalainen metotreksaatti on paikallisesti hyvin siedetty. On havaittu vain lieviä paikallisreaktioita, jotka vähenevät hoidon aikana.

4.9 Yliannostus

a) Yliannostuksen oireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu pääasiassa hematopoieettiseen järjestelmään ja ruoansulatusjärjestelmään. Oireita ovat leukopenia, trombositopenia, anemia, pansytopenia, neutropenia, luuydindepressio, mukosiitti, stomatiitti, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto. Joillakin potilailla ei ilmennyt yliannoksen merkkejä.

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

b) Hoitotoimenpiteet yliannostuksessa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen vasta-aine neutraloimaan metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia.

Tahattomassa yliannostustapauksessa tulee antaa laskimoon tai lihakseen yhden tunnin sisällä kalsiumfolinaattia määrä, joka vastaa saatua metotreksaattiannosta tai ylittää sen, ja antoa on jatkettava, kunnes seerumin metotreksaattipitoisuus on alle 10^{-7} mol/l.

Massiivisessa yliannostustapauksessa hydraatio ja virtsan alkalointi saattavat olla välttämättömiä estämään metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien sakkautumista munuaistubuluksissa. Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin ei ole osoitettu parantavan metotreksaatin metaboliaa. Metotreksaatin tehokasta puhdistumaa on raportoitu, kun on suoritettu akuutti intermittoiva hemodialyysi nopean virtauksen dialyysilaitteella.

Potilailla, joilla on nivelreuma, lasten idiopaattinen moninivelreuma, nivelpsoriaasi tai psoriasis vulgaris, foolihapon tai foliinihapon anto saattaa vähentää metotreksaatin toksisuutta (maha-suolikanavan oireita, suun limakalvon inflammaatioita, hiustenlähtöä, maksaentsyymiarvojen kohoamista), ks. kohta 4.5. Ennen foolihappovalmisteiden käyttämistä on suositeltavaa tarkastaa B₁₂-vitamiiniarvot, sillä foolihappo saattaa peittää B₁₂-vitamiinin puutteen, erityisesti yli 50-vuotiailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit; Foolihappoantagonistit, ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti on foolihapon antagonistit, joka kuuluu sytostaattien ryhmään nimeltä antimetaboliitit. Se estää kilpailevasti entsyymiä nimeltä dihydrofolaatireduktaasi ja siten estää DNA-synteesiä. Vielä ei tiedetä, johtuuko metotreksaatin teho psoriaasin, nivelpsoriaasin ja kroonisen nivelreuman hoidossa sen anti-inflammatorisesta vai immunosuppressiivisesta vaikutuksesta ja missä määrin metotreksaatin indusoima solunulkoisen adenosiinipitoisuuden suureneminen tulehdusalueilla lisää näitä vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta suun kautta annon jälkeen. Kun metotreksaattia annostellaan pieninä annoksina (7,5-80 mg/m² kehon pinta-ala), sen hyötyosuus on keskimäärin 70 %, mutta huomattavat yksilöiden väliset ja yksilön sisäiset vaihtelut ovat mahdollisia (25-100 %). Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Hyötyosuus on samankaltainen ihon alle, laskimoon ja lihakseen annosteltaessa. Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu seerumin proteiineihin. Kun metotreksaatti on jakautunut kehon kudoksiin, voidaan suuria pitoisuuksia havaita polyglutamaattimuodossa erityisesti maksassa, munuaisissa ja pernassa, joissa se voi säilyä viikkoja tai kuukausia. Kun metotreksaattia annetaan pieniä pitoisuuksia, sitä kulkeutuu hyvin pieniä määriä aivo-selkäydinnesteeseen; suuria annoksia (300 mg/kg kehon paino) annettaessa, on aivo-selkäydinnesteestä mitattu 4-7 µg/ml:n pitoisuuksia. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 6-7 tuntia, mutta se vaihtelee suuresti (3-17 tuntia). Puoliintumisaika voi pitkittyä 4-kertaiseksi normaalista potilailla, joilla on myös kolmas jakautumistila (pleuraeffusio, askites).

Noin 10 % annetusta metotreksaatista metaboloituu maksan kautta. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

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

Noin 5-20 % metotreksaatista ja 1-5 % 7-hydroksimetotreksaatista eliminoituu sapen kautta. Enterohepaattinen kierto on huomattava.

Munuaisten vajaatoiminnassa eliminaatio hidastuu huomattavasti. Maksan vajaatoiminnan ei tiedetä hidastavan eliminaatiota.

Metotreksaatti läpäisee istukan rotilla ja apinoilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäkestoiset toksisuustutkimukset hiirillä, rotilla ja koirilla osoittivat toksisia vaikutuksia, kuten maha-suolikanavan vaurioita, myelosuppressiota ja maksatoksisuutta.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Pitkäkestoiset tutkimukset rotilla, hiirillä ja hamstereilla eivät viitanneet metotreksaatin tuumorigeenisuuteen. Metotreksaatti aiheuttaa geeni- ja kromosomimutaatioita sekä *in vitro* että *in vivo*. Mutageenista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän ihmisellä.

Reproduktiotoksisuus

Teratogeenisia vaikutuksia on havaittu neljällä eläinlajilla (rotilla, hiirillä, kaneilla ja kissoilla). Reesusapinoilla ei ilmennyt epämuodostumia, joita voitaisiin verrata ihmisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi pH:n säätöön

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Ks. kohta 6.6.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi:

Esitäytetty väritön lasinen (tyyppi I, Ph. Eur.) tilavuudeltaan 1,25 ml, 2,25 ml tai 3 ml ruisku, joissa on elastomeerinen kärkisuojaus ja elastomeerinen männän tiivistetulppa.

Pakkauskoot:

Yksi laatikko sisältää 1, 4 tai 5 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,75 ml, 1 ml, 1,5 ml tai 2 ml injektionestettä, kertakäyttöiset injektioneulat ja alkoholipyyhkeet.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia paikallisia ohjeita. Raskaana olevat henkilöt eivät saa annostella eivätkä käsitellä Ebetrex-valmistetta.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27244

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.10.2011