

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebetrex 20 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 20 mg metotreksaattia (metotreksaattidinaatriumina, jota on 21,94 mg).

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,375 ml injektionestettä, sisältää 7,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,5 ml injektionestettä, sisältää 10 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,625 ml injektionestettä, sisältää 12,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,75 ml injektionestettä, sisältää 15 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,875 ml injektionestettä, sisältää 17,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1 ml injektionestettä, sisältää 20 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,125 ml injektionestettä, sisältää 22,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,25 ml injektionestettä, sisältää 25 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,375 ml injektionestettä, sisältää 27,5 mg metotreksaattia.

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 1,5 ml injektionestettä, sisältää 30 mg metotreksaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,13 mg/ml natriumia (0,18 mmol/ml natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Kirkas, kellertävä 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 Ebetrex-valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus

Nivelreuman, lasten idiopaattisen moninivelreuman (JIA) ja psoriaasin hoidossa Ebetrex-valmistetta (metotreksaatti) saa ottaa vain kerran viikossa. Ebetrex-valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erittäin huolellisesti.

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

Ebetrexia injisoidaan kerran viikossa.

Potilaalle tulee kertoa selkeästi että Ebetrexia annetaan **vain kerran viikossa**. On suositeltavaa valita tietty viikon päivä ”injektiopäiväksi”.

Metotreksaattia itse annosteleville potilaille täytyy antaa asianmukaista ohjausta ja neuvontaa lääkainjektion pistämistavasta. Ensimmäinen Ebetrex -injektio on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Annostus nivelreumapotilailla

Suosittelun aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa ihon alle, lihakseen tai laskimoon. Annosta voidaan suurentaa riippuen taudin aktiivisuudesta ja potilaan sietokyvystä. Annosta 25 mg viikossa ei yleensä 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 alle 16-vuotiailla 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.

Ebetrexin käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä ikäryhmällä ovat riittämättömät.

Annostus vaikeaa psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla

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

Suosittelun aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia kerran viikossa ihon alle, lihakseen tai laskimoon.

Annosta tulee suurentaa tarvittaessa, mutta sen ei yleensä pidä ylittää enimmäisannosta 25 mg viikossa.

Annoksiin, jotka ovat enemmän kuin 20 mg/viikko, voi liittyä merkittävästi lisääntyneitä toksisuutta, etenkin luuydinsuppressiota.

Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2-6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta tulee pienentää vähitellen mahdollisimman pieneen vaikuttavaan ylläpitoannokseen.

Annosta tulee suurentaa asteittain tarpeen mukaan, mutta sen ei yleensä pidä ylittää metotreksaatin enimmäisannosta 25 mg viikossa. Harvoissa poikkeustapauksissa suurempi annos voi olla kliinisesti perusteltu, mutta sen ei pidä ylittää maksimiannosta 30 mg/viikko, koska tällöin toksisuus lisääntyy merkittävästi.

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa

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

Annettava %-osuus annoksesta

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)

> 50 100 %

20–50 50 %

< 20 Ebetrexia ei pidä käyttää.

Metotreksaattia tulee antaa hyvin varoen, jos ollenkaan, merkittävää maksasairautta sairastaville tai sairastaneille potilaille, erityisesti jos maksasairaus johtuu alkoholista. Jos bilirubiinipitoisuus on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista, ks. kohta 4.3.

Läkkäät

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 injektioneste voidaan antaa lihakseen, laskimoon tai ihon alle (lapsille ja nuorille vain ihon alle tai lihakseen).

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 moninivelreuman 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.

Huomautus:

Siirryttäessä suun kautta annosta parenteraaliseen antoon, annosta saatetaan joutua pienentämään johtuen metotreksaatin vaihtelevasta hyötyosuudesta suun kautta annon jälkeen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Ebetrexin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta, jos seerumin bilirubiiniarvo on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ks. myös kohta 4.2)
- alkoholin väärinkäyttö
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) tai jos seerumin kreatiniiniarvot ovat yli 2 mg/dl (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4)

- aiemmat veridyskrasiat, kuten luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- immuunipuutos
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- suutulehdus, suuontelon haavaumat ja tunnettu, aktiivinen maha-suolikanavan ulkustauti
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita täytyy neuvoa selkeästi, että hoitoa annetaan **keran viikossa**, ei joka päivä. Metotreksaatin väärä annostelu voi johtaa vakaviin, mahdollisesti kuolemaan johtaviin haittavaikutuksiin. Terveystieteiden henkilökunnalle ja potilaille tulee antaa selkeät ohjeet.

Kuolemantapauksia on raportoitu etenkin ikääntyneillä, kun koko viikon annos on annettu **vahingossa päivittäin**.

Mahdollisten maksan kohdistuvien vaikutusten vuoksi metotreksaattihoidon aikana ei tulisi antaa muita maksatoksisia lääkkeitä, *ellei se ole selvästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulisi välttää tai vähentää huomattavasti (katso kohta 4.5).

Munuaistoiminta

Jos potilaalla on riskitekijöitä, esimerkiksi edes vähäisiä munuaisten toimintahäiriöitä, ei-steroidisten tulehduslääkkeiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (voi lisätä toksisuutta).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee hoitaa metotreksaattilla vain erittäin varovaisesti ja tavanomaista pienemmillä annoksilla, koska metotreksaatti eliminoituu tällaisilla potilailla viivästyneesti (ks. kohta 4.2).

Koska metotreksaatti erittyy pääasiassa munuaisissa, pitoisuuksien nousu on odotettavissa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Seurauksena voi syntyä vakavia haittavaikutuksia, kuten munuaisten toiminnan huonontuminen ja jopa munuaisten vajaatoiminta. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, myös kuolemantapauksia.

Munuaisten toiminta voi huonontua metotreksaattihoidon aikana, mikä voi aiheuttaa tiettyjen laboratorioarvojen nousua (kreatiniini, urea ja seerumin virtsahappo).

Gastrointestinaalinen toksisuus

Myös elimistön kuivumista aiheuttavat tilat (oksentaminen, ripuli, stomatiitti) voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta aineen pitoisuuden nousun vuoksi. Metotreksaatin käyttö on tällöin lopetettava, kunnes oireet lakkaavat.

Metotreksaatti ja pleuraeffuusio/askites

Potilailla, joilla esiintyy patologista nesteiden kertymistä ruumiinonteloihin, esimerkiksi vatsaonteloon, tai joilla on pleuraeffuusiota, metotreksaatin plasmasta eliminaation puoliintumisaika on tavanomaista pidempi, mikä aiheuttaa odottamatonta toksisuutta.

Pleuraeffuusiot ja askites on tyhjennettävä ennen metotreksaattihoidon aloittamista.

Insuliinilla hoidettavaa diabetesta sairastavien potilaiden ja potilaiden, joilla on keuhkojen toimintahäiriöitä, hoidossa on yleisesti ottaen noudatettava tavanomaista suurempaa varovaisuutta.

Infektio tai immunologiset tilat

Metotreksaatti saattaa vaikuttaa immuunijärjestelmään, joten se saattaa muuttaa rokotteiden tehoa ja koetuloksia (immuunireaktion määrittämiseen käytettävät immunologiset menettelyt).

Sen vuoksi metotreksaattihoitoa saavien potilaiden rokottamista elävällä rokotteella tulisi välttää. Metotreksaattihoitoa saavilla potilailla on raportoitu isorokkorokotuksen jälkeen disseminoituneita lehmärokkoinfektioita.

Metotreksaatti aiheutti B-hepatiitti-infektion uudelleenaktivoitumista tai C-hepatiitti-infektioiden pahenemista, toisinaan kuolemaan johtavaa. B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen tapahtui joissakin tapauksissa metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla on ollut B- tai C-hepatiitti-infektio, maksataudin mahdollisuus on selvitettävä kliinisten tutkimusten ja laboratoriotutkimusten avulla. Metotreksaattihoito ei ehkä sovi joillekin näistä potilaista.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilaalla on inaktiivinen krooninen infektio, kuten herpes zoster tai tuberkuloosi, infektion mahdollisen aktivoitumisen varalta.

Metotreksaattihoidon aikana voi esiintyä opportunistisia infektioita, kuten *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, jotka voivat kehittyä hengenvaaralliseksi.

Keuhkotoksisuus

Metotreksaattihoidon aikana esiintyvät keuhkokomplikaatiot, pleuraeffuusio, alveoliitti tai keuhkotulehdus, joihin liittyviä oireita ovat yleinen huonovointisuus, kuiva ärsytysyskä, hengenahdistus, myös levossa, yskä, rintakipu, kuume, hypoksemia ja infiltraatit keuhkojen röntgenkuvassa, saattavat olla merkkejä mahdollisesti vaarallisista vaurioista, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Metotreksaatin aiheuttamia keuhkosairauksia, kuten keuhkotulehdusta, voi esiintyä akuutisti hoidon kaikissa vaiheissa. Ne eivät aina olleet täysin paranevia, ja niitä on raportoitu esiintyvän kaikilla annoksilla (mukaan lukien pienet annokset, 7,5 mg/viikossa).

Metotreksaattihoito on tällaisia komplikaatioita epäiltäessä keskeytettävä välittömästi ja erotusdiagnostiikka muihin infektioihin (mukaan lukien keuhkokuume) nähden on tarpeen.

Lisäksi on raportoitu keuhkojen alveolaarisesta verenvuodosta käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja niihen liittyvissä käyttöaiheissa. Se saattaa liittyä myös verisuonitulehdukseen ja muihin komorbiditeetteihin. Kun keuhkojen alveolaarisesta verenvuotoa epäillään, on harkittava välittömiä tutkimuksia diagnoosin vahvistamiseksi.

Ihotoksisuus

Lisäksi on esiintynyt vaikeita, toisinaan kuolemaan johtaneita allergisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymää).

Säteilyn aiheuttama ihottuma ja auringonpolttamat voivat ilmaantua uudelleen näkyviin metotreksaattihoidon aikana (palautumisreaktio). Psoriaasin leesiot voivat pahentua, jos iho altistuu UV-säteilylle metotreksaattihoidon aikana.

Pieniä metotreksaattiannoksia saavilla potilailla voi toisinaan esiintyä pahanlaatuisia lymfoomia, jotka joissakin tapauksissa ovat hävinneet metotreksaattihoidon päättymisen jälkeen. Jos lymfoomat eivät poistu spontaanisti, on aloitettava solunsalpaajahoido. Hiljattain tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lymfoomien ilmaantuvuuden kasvua metotreksaattihoidon aikana.

Metotreksaatin anto laskimoon voi aiheuttaa akuutin enkefaliitin (aivotulehduksen) ja akuutin enkefalopatian (aivomuutoksia), jotka voivat johtaa kuolemaan.

Käyttö iäkkäille

Kuolemantapauksia on raportoitu etenkin ikääntyneillä, kun koko viikon annos on annettu vahingossa päivittäin. Lisäksi etenkin iäkkäitä potilaita on seurattava tiheästi toksisuuden varhaisten merkkien varalta. Metotreksaattiannosta on muutettava korkeamman iän ja maksan ja munuaisten toiminnan heikentymisen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Ainoastaan erikoislääkäriin, jolla on riittävä kokemus kyseessä olevan sairauden diagnosoinnista ja hoidosta, tulisi aloittaa metotreksaatin käyttö lapsille ja nuorille ja valvoa sitä.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Hedelmällisyys

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

Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit

Metotreksaatti aiheuttaa ihmisille sikiötoksisuutta, keskenmenoja ja kehityshäiriöitä. Tämän vuoksi sellaisten naispotilaiden kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lisääntymiseen, keskenmenoon ja synnyntäisiin epämuodostumiin liittyvistä riskeistä (ks. kohta 4.6). Ennen Ebetrex-valmisteen käyttöä on varmistettava, ettei nainen ole raskaana. Sukukypsässä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon jälkeen.

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Suosittelvat tutkimukset ja turvatoimenpiteet:

Potilaita on seurattava huolellisesti metotreksaattihoidon aikana, jotta myrkytyksen oireet voidaan havaita viipymättä.

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista:

- täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta, verihiutaleet
- Maksaentsyymit (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), bilirubiini
- seerumin albumiini
- tarvittaessa keuhkokuva
- munuaistoimintakokeet (tarvittaessa myös kreatiniinipuhdistuma)
- hepatiittiserologia (A, B, C)
- tarvittaessa tuberkuloosin poissulku.

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 tai aineen pitoisuudet kasvavat (esimerkiksi elimistön kuivumisen tai metotreksaatin toksisuuden lisääntymisen vuoksi).

1. Suun ja nielun tutkimus limakalvomuutosten varalta.
2. Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet.
3. Seerumin maksaentsyymien seuranta.

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. Jos maksaentsyymiarvot pysyvät kohonneina, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä uudelleen. Katso psoriaasin vaikeimpien muotojen yhteydessä myös kohta 6, ”Maksabiopsia”.

4. Munuaisten toiminnan / seerumin kreatiniiniarvojen seuranta

Jos seerumin kreatiniinitaso nousee, annosta on pienennettävä. Jos seerumin kreatiniinitaso on yli 2 mg/dl, metotreksaattihoitoa ei pidä antaa.

Jos munuaisten toiminta on vain juuri riittävällä tasolla (esim. korkean iän vuoksi), tarvitaan tiheämpää ja tarkempaa seuranta. Näin on etenkin siinä tapauksessa, että potilas saa myös muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat metotreksaatin eritykseen, aiheuttavat munuaistoksisuutta (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet) tai voivat aiheuttaa hematopieettisia häiriöitä.

5. Potilaalta on tiedusteltava keuhkojen toimintahäiriöistä ja tarvittaessa keuhkojen toiminta on testattava.

6. Maksabiopsia

Ei ole todisteita siitä, että maksabiopsiaa kannattaisi käyttää maksatoksisuuden tarkkailuun hoidettaessa reumasairauksia. Psoriaasin hoidon osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaiset sen suhteen, tarvitaanko maksabiopsioita ennen hoitoa ja sen aikana. Lisätutkimusten avulla on selvitettävä, voidaanko maksatoksisuus todeta riittävän hyvin maksan kemiallisten kokeiden tai tyypin III kollageenin propeptidin avulla. Potilaskohtaisessa arvioinnissa on otettava huomioon, onko potilaalla riskitekijöitä, kuten aiempi liiallinen alkoholin käyttö, maksaentsyymiarvojen pitkäkestoinen nousu, aiempi maksasairaus, perinnölliset maksasairaudet perheanamneesissa, diabetes mellitus, ylipaino ja aiempi altistuminen maksatoksisille lääkkeille tai kemikaaleille sekä pitkäkestoinen metotreksaattihoito tai vähintään 1,5 g:n kumulatiiviset annokset.

Jos maksan entsyymitasot ovat jatkuvasti kohonneet, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Huomautuksia

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 suosituista 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 lisääntynyttä toksisuutta, erityisesti luuydinsuppressiota.

Erityis huomautus

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläinkokeissa tulehduskipulääkkeet (NSAID:t), salisyylihappo mukaan lukien, vähensivät metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja siten lisäsivät sen toksisuutta. Kuitenkaan kliinisissä tutkimuksissa, joissa tulehduskipulääkkeitä ja salisyylihappoa annettiin samanaikaisesti metotreksaatin kanssa nivelreumapotilaille, ei haittavaikutusten havaittu lisääntyvän. Nivelreuman hoitoa näillä lääkkeillä voidaan jatkaa matala-annoksisen metotreksaattihoiton aikana, mutta tällöin potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

Protonipumpun estäjien (omepratsoli, pantopratsoli, lansopratsoli) samanaikainen anto voi viivästyttää tai estää metotreksaatin eliminaatiota munuaisissa ja nostaa metotreksaatin pitoisuutta plasmassa sekä aiheuttaa metotreksaattitoksisuuden kliinisiä merkkejä ja oireita. Hoito on toteutettava varovasti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Säännöllinen alkoholin käyttö ja muiden maksatoksisten lääkevalmisteiden anto lisäävät metotreksaatin maksatoksisten vaikutusten todennäköisyyttä.

Metotreksaattihoidon aikana mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita (kuten leflunomidia, atsatiopriinia, sulfasalatsiinia ja retinoideja) käytettäviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksatoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholin käyttöä tulee välttää Ebetrex-hoidon aikana.

Salisylaatit, fenyylibutatsoni, fenytoini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, tetrasykliinit, aminopyridiinjohdannaiset, sulfonamidit ja p-aminobentsoehappo syrjäyttävät metotreksaattia seerumin albumiinista ja siten lisäävät hyötyosuutta (epäsuora annoslisäys).

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

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

Siprofloksasiini heikentää erittymistä munuaistubulusten kautta. Hoitoa on seurattava tarkasti, jos metotreksaattia käytetään tämän lääkevalmisteen kanssa.

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 bakteerimetabolialla.

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

Samanaikainen anto folaatin puutetta aiheuttavien lääkkeiden (kuten sulfonamidien, trimetopriinin/sulfametoksatsolin) kanssa saattaa johtaa metotreksaatin toksisuuden lisääntymiseen. Erityistä varovaisuutta tulee siksikin noudattaa 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 yleensä lisääntyvän annettaessa Ebetrexin 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.

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

Liiallista kofeiinia tai teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) nauttimista tulee välttää metotreksaattihoidon aikana, sillä metotreksaatin teho voi heiketä johtuen mahdollisesta metotreksaatin ja metyyliksantiinien yhteisvaikutuksesta adenosiniinireseptoreissa.

Metotreksaatin ja leflunomidin yhteiskäyttö saattaa lisätä pansytopeniaa.

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

Dityppioksidin käyttö voimistaa metotreksaatin vaikutusta folaattiin aiheuttaen lisääntyneitä toksisuutta, kuten vaikeaa ennakoimatonta myelosuppressiota ja stomatiittia. Vaikka tätä vaikutusta voidaan heikentää antamalla kalsiumfolinaattia, dityppioksidin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Metotreksaattihoidon aikana ei tule käyttää eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metotreksaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana muissa kuin syöpätautien käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3). Jos raskaus kuitenkin alkaa metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehittymisen varmistamiseksi.

Eläinkokeissa metotreksaatti on osoittautunut lisääntymistoksiseksi etenkin raskauden ensimmäisellä kolmanneksella (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisille; sen on ilmoitettu aiheuttavan sikiökuolemia, keskenmenoja ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia (esim. kallo ja kasvot, sydän ja verisuonet, keskushermosto ja raajat).

Metotreksaatti on ihmisille voimakas teratogeeni, joka suurentaa spontaanien keskenmenojen, sikiön kasvun hidastumisen ja synnynnäisten epämuodostumien riskiä, jos nainen altistuu sille raskauden aikana.

- Spontaaneja keskenmenoja on ilmoitettu esiintyneen 42,5 %:lla raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet pieniannokselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko), kun taas vastaava osuus oli 22,5 % potilaista, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.
- Vakavia synnynnäisiä vikoja esiintyi 6,6 %:lla elävänä syntyneistä lapsista naisilla, jotka olivat altistuneet pieniannokselle metotreksaatille (alle 30 mg/viikko) raskauden aikana, kun taas vastaava osuus oli noin 4 % elävänä syntyneistä potilailla, jotka saivat hoitoa samaan sairauteen muilla lääkkeillä kuin metotreksaatilla.

Raskaudenaikaisista metotreksaattialtistuksista annoksilla, jotka ovat yli 30 mg/viikko, ei ole riittävästi tietoa, mutta spontaanien keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi.

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset eivät saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava metotreksaattiin liittyvästä epämuodostumien riskistä, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois asianmukaisin menetelmin, kuten raskaustestin avulla. Hoidon aikana raskaustestejä on toistettava kliinisen tarpeen mukaan (esim. ehkäisytaulun jälkeen). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava ehkäisy- ja perhesuunnitteluneuvontaa.

Ehkäisy miehillä

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Eläintutkimuksissa metotreksaatin on osoitettu olevan genotoksinen, näin ollen genotoksisten vaikutusten riskiä siittiösoluihin ei voida täysin poissulkea. Vähäinen kliininen näyttö ei viittaa suurentuneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin isän saatua

pieniannoksista metotreksaattia (alle 30 mg/viikko). Suuremmista annoksista ei ole riittävästi tietoa epämuodostumien tai keskenmenon riskin arvioimiseen isän altistuttua.

Seksuaalisesti aktiivisten miesten tai heidän kumppaneidensa on suositeltavaa käyttää varotoimena luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan metotreksaattihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä kuuteen kuukauteen metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska metotreksaattihoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja huimausta, ajokyky ja/tai koneiden käyttökyky voi joissakin tapauksissa heikentyä (ks. kohta 4.8). Tämä koskee erityisesti käyttöä yhdessä alkoholin kanssa.

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, annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää ja aloittaa tarvittavat hoitotoimenpiteet (ks. kohta 4.9). Metotreksaattihoidon 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 seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Herpes zoster	Sepsis	Herpes simplex, hepatiitti	Opportunistiset infektiot (saattavat olla fataaleja joissakin tapauksissa), kuolemaan johtava sepsis, histoplasma,

						cryptococcus mycosis, nokardioosi, levinnyt herpes simplex, sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot, mukaan lukien keuhkokuume, B-hepatiitti-infektion uudelleenaktivoituminen ja C-hepatiitti-infektion pahentuminen.
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Yksittäisiä lymfoomatapauksia ¹ .			
Veri ja imukudos		Leukosytopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoieettiset häiriöt.	Megaloblastinen anemia	Vaikat lyuuydindepresiovaiheet, aplastinen anemia, lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”)	Lymfadenopatia, eosinofilia ja neutropenia ² .
Immuunijärjestelmä			Vaikat allergiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki		Hypogammaglobulinemia	Immunosuppressio, kuume ³ , allerginen vaskuliitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Diabetes mellitus			
Psyykkiset häiriöt			Masennus	Mielialan vaihtelut, ohimenevät aistihäiriöt		
Hermosto		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus, parestesia	Hemipareesi, kiertoheimaus, sekavuus, kouristuskohtaukset, leukoencefalopatia/enkefaliitti	Halvaus, puhehäiriöt, mukaan lukien dysartria ja afasia	Kipu, lihasheikkous raajoissa, makuaistin muutokset (metallin maku), akuutti	

			lopatia (parenteraalisessa annossa)		aseptinen meningiitti ja meningismi (halvaus, oksentelu), parestesia/hypoestesia	
Silmät				Vakavat näön häiriöt (näkökyvyn sumentuminen tai hämärtyminen), etiologialtaan tuntematon vakava dysopia	Konjunktiviitti	
Sydän				Hypotensio	Perikardiitti, perikardiumeffuusio, perikardiumtamponaatio	
Verisuonisto			Vaskuliitti (vaikeana toksisena oireena)	Tromboemboliset tapahtumat ⁴		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalialveoliitista/pneumoniitista johtuvat keuhkokomplikaatiot ja niihin liittyvät kuolemat ⁵	Keuhkofibroosi, pleuraeffuusio	Faryngiitti, apneahengityslama, keuhkoastman kaltaiset oireet, kuten yskä, hengenahdistus ja keuhkofunktiotestien patologiset löydökset	Pneumocystis carinii - keuhkokuume – pneumonia ja muut keuhkoinfektiot, keuhkoahaumatauti, astma. Pleuraeffuusio	Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto
Ruoansulatuselimistö⁶	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen inflammaatio ja haavaumat ⁷	Ripuli ⁷	Maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot, haimatulehdus	Enteriitti, veriripuli, ientulehdus, malabsorptio	Verioksemmus, toksinen megakoolon	Ei-infektioosi vatsakalvotulehdus
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalinen		Maksaa rasvoittavan fibroosin ja kirroosin kehittyminen ⁸ ; seerumin	Akuutti hepatiitti ja maksatoksisuus	Akuutti maksanekroosi Kroonisen hepatiitin uudelleen aktivoituminen,	Maksan vajaatoiminta

	fosfataasi ja bilirubiini).		albumiinin väheneminen.		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 kudos		Eksanteema, eryteema, kutina	Urtikaria, valoherkkyys, ihon pigmentaation lisääntyminen, hiustenlähtö, noduloosi, kipeät psorileesiot, (UV-säteily voi pahentaa psorileesioita samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana; katso myös kohta 4.4) vaikeat toksiset reaktiot: vaskuliitti, herpeskaltaisen ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, (Lyellin oireyhtymä)	Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, kynsien irtoaminen, akne, petekia, ekkymoosit, erythema multiforme, punoittava ihottuma.	Akuutti kynsivallin tulehdus, furunkuloosi, teleangiektasiat, hikirauhastulehdus.	Hidastunut haavojen paraneminen, ihon kesiminen/eksfoliativinen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelipu, lihaskipu, osteoporoosi	Rasitusmurtuma		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista

						sairauksista johtuva)
Munuaiset ja virtsatie			Virtsarakon inflammaatio ja haavauma (joihin mahdollisesti liittyy myös hematuriaa), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta , vähävirtsaus, anuria, veren runsastyyppisyys	Proteinuria	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Sikiön epämuodostumat	Keskenmeno	Sikiökuolema	
Sukupuolielimet ja rinnat			Vaginatulehdus ja -haavaumat	Oligospermia , kuukautishäiriöt, jotka kuitenkin poistuvat hoidon päätyttyä	Oogeneesin, spermatogeneesin häiriöt,, libidon väheneminen, impotenssi, vaginaerite, hedelmättömyys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Lihakseen annetun metotreksaatin käytön jälkeen voi esiintyä paikallisia haittavaikutuksia (polttelun tunne) tai kudosaauriota (steriili abskessi, rasvakudoksen tuhoutuminen) injektiopaikassa.		Kuume ⁹	Injektiokohdan nekroosi, turvotus

¹ Kumoutuivat useissa tapauksissa metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

² 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.

³ Selvitettävä, onko kyseessä bakteeri- tai mykoottinen septikemia!

⁴ Mukaan lukien valtimo- ja, aivoverisuonitukos, laskimontukotulehdus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotukos, keuhkoembolia.

⁵ Riippumattomia metotreksaattiannoksesta ja hoidon kestosta.

⁶ Jos potilaalla esiintyy ripulia tai suun ja nielun haavaumia, hoito voi olla tarpeen keskeyttää ruuansulatuskanavan perforaation tai verenvuotoisen enteriitin riskin vuoksi.

⁷ Erityisesti ensimmäisten 24–48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta.

⁸ Ilmenee usein vaikka potilaan tilaa tarkkailtaisiin tiheään, normaalit maksaentsyymiarvot.

⁹ Metotreksaatin ihonalainen anto on hyvin siedetty. Vain vähäisiä paikallisia ihoreaktioita on havaittu ja niiden määrä väheni hoidon aikana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lymfooma / lymfoproliferatiiviset sairaudet: joistakin yksittäisistä lymfooman ja muiden lymfoproliferatiivisten sairauksien tapauksista on ilmoitettu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä.

Onkologiassa yleensä suuremmilla annoksilla havaittuja haittavaikutuksia ovat:

Melko harvinainen: Vaikea nefropatia, munuaisten vajaatoiminta

Hyvin harvinainen: Epätavalliset tuntemukset kallossa, ohimenevä sokeus / näkökyvyn menetys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

a) Yliannostuksen oireet

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset osoittavat, että metotreksaatin yliannostus liittyy yleensä oraaliseen käyttöön, mutta sitä on esiintynyt myös laskimonsisäisen tai lihaksensisäisen käytön yhteydessä. Oraalista yliannostusta koskevissa ilmoituksissa on ollut kyse tapauksista, joissa viikkoannos on vahingossa otettu päivittäin (kerta-annoksena tai useisiin yksittäisiin annoksiin jaettuna). Oraalisen yliannostuksen oireet kohdistuvat pääasiassa hematopoiieettiseen järjestelmään ja ruuansulatusjärjestelmään.

Oireita ovat leukopenia, trombosytopenia, anemia, pansytopenia, neutropenia, luuydindepressio, mukosiitti, stomatiitti, suun haavaumat, pahoinvointi, oksentelu, maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto. Joillakin potilailla ei ilmennyt yliannoksen merkkejä.

Yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kuolemia. Niiden yhteydessä on raportoitu myös sepsiksestä, septisestä sokista, munuaisten vajaatoiminnasta ja aplastisesta anemiasta.

b) Yliannostuksen hoito

Kalsiumfolinaatti on spesifinen vasta-aine neutraloimaan metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia.

Jos leukosyyttien määrä vähenee alhaisella metotreksaattiannoksella, voidaan antaa mahdollisimman pian esim. 6–12 mg kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen ja sen jälkeen sama annos useita kertoja (vähintään 4 kertaa) 3–6 tunnin välein.

Massiivisessa yliannostustapauksessa hydraatiota ja virtsan alkaloitua saatetaan tarvita 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 (mahasuolikanavan 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: Syöpälääkkeet; Antimetaboliitit, Foolihappoanalokit, ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti on foolihapon antagonisti, joka kuuluu sytostaattien ryhmään nimeltä antimetaboliitit. Se estää kilpailevasti entsyymiä nimeltä dihydrofolaattireduktaasi 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 Farmakokineetiikka

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 (pleuraeffuusio, 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

Teratogeenisiä 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 yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä 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

Käyttökuntoon saatetun avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ebetrex on saatavilla 1,25 ml:n (täyttövolyymi 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml ja 0,875 ml), 2,25 ml:n (täyttövolyymi 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml ja 1,375 ml) ja 3,0 ml:n (täyttövolyymi 1,5 ml) esitäytetyissä värittömistä lasista (tyyppi I, Ph. Eur.) valmistetuissa ruiskuissa, joissa on elastomeerinen kärkisuojus ja elastomeerinen männänpysäytin.

Yksi laatikko sisältää yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml tai 1,5 ml injektioneustettä, kertakäyttöisen injektioneulan turvaneulalla tai ilman ja alkoholipyyhkeet. Monipakkaukset sisältävät 4, 5, 6, 12 tai 30 esitäytettyä ruiskua (1 esitäytetty ruisku per pahvikotelo).

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
Mondseestrasse 11

4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24369

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.4.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.07.2020