

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

Suosittelua 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.

Suosittelua 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.

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 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 kokonaisuuden.

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, trombositopenia 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 tutkimuskeskukselle 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 maksatoksia 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 selvittävää kliinisten tutkimusten ja laboratoriotestien 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 niihin 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.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Metotreksaattia saavilla potilailla on raportoitu progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia (PML), useimmiten silloin, kun metotreksaattia on käytetty yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia voi johtaa kuolemaan. Siksi

sairauden mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa immunosuppressiopotilailla, joilla on uusia tai pahentuneita neurologisia oireita.

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).

Pediatriset 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 synnynnäisiin 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 verenkuvat ja erittelylaskenta, verihiutaleet
- Maksaentsyymit (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), bilirubiini
- seerumin albumiini
- tarvittaessa keuhkokuvat
- 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 verenkuvat ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet.

3. Maksan toimintakokeet

Hoitoa ei pidä aloittaa tai se on lopetettava, jos maksan toimintakokeissa, muissa kajoamattomissa maksafibroositutkimuksissa tai maksabiopsiassa havaitaan pitkittyneitä tai merkittäviä poikkeavuuksia.

Transaminaasiarvojen tilapäistä suurenemista kaksin–kolminkertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden on ilmoitettu 13–20 %:lla potilaista. Pitkittyneesti koholla olevat maksaentsyymiarvot ja/tai seerumin albumiiniarvon pieneneminen voivat viitata vaikeaan maksatoksisuuteen. Jos maksaentsyymiarvot ovat pitkittyneesti koholla, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia ei välttämättä esiinny ennen histologisia muutoksia, fibroosia tai harvemmin maksakirroosia. Joissakin kirroositapauksissa transaminaasiarvot ovat normaalit. Tästä syystä maksan tilan seurantaan on harkittava kajoamattomia diagnostisia menetelmiä maksan toimintakokeiden lisäksi. Maksabiopsiaa on harkittava yksilöllisesti potilaan muiden sairauksien, anamneesin ja biopsiaan liittyvien riskien perusteella. Maksatoksisuuden riskitekijöitä ovat esim. aiempi alkoholin suurkulutus, pitkittyneesti kohonneet maksaentsyymiarvot, aiempi maksasairaus, perinnölliset maksasairaudet sukuanamneesissa, diabetes mellitus, lihavuus tai aiempi altistuminen maksatoksisille lääkkeille tai kemikaaleille ja pitkäaikainen metotreksaattihoito.

Muita maksatoksisia lääkevalmisteita ei pidä antaa metotreksaattihoidon aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Alkoholin kulutusta on vältettävä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Jos potilas käyttää samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkevalmisteita, maksaentsyymiarvoja on seurattava tavallista tarkemmin.

Tavallista suurempaa varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on insuliiniriippuvainen diabetes mellitus, sillä yksittäistapauksissa maksakirroosi on kehittynyt metotreksaattihoidon aikana ilman transaminaasiarvojen kohoamista.

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 seurantaa. Näin on etenkin siinä tapauksessa, että potilas saa myös muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat metotreksaatin eritykseen, aiheuttavat munuaistoksisuutta (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet) tai voivat aiheuttaa hematopoieettisia häiriöitä.

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

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 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.

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 metotreksaattihoidon 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 klinisiä 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) käyttäviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksatoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholin käyttöä tulee välttää Ebetrex-hoidon aikana.

Salisylaatit, fenyylilibutatsoni, fenytoiini, barbituraatit, rauhoittavat lääkkeet, ehkäisytabletit, tetrasykliinit, aminopyridiinijohdannaiset, 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 bakteerimetaboliaa.

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 siksi noudattaa potilailla, joilla jo 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 lisääntynyttä 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).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

On tiedostettava metotreksaatin ja kouristuksia estävien lääkevalmisteiden (metotreksaattipitoisuuden pieneneminen) ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin puoliintumisajan suureneminen) farmakokineettiset yhteisvaikutukset.

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. ehkäisytaudin 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 imeväiselle, 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	Tunte maton
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 polyypit)			Yksittäisiä lymfoomatapauksia ¹ .			
Veri ja imukudos		Leukosytopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoiettiset häiriöt.	Megaloblastinen anemia	Vaikeat luuydindepresiovaiheet, aplastinen anemia, lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”)	Lymfadenopatia, eosinofilia ja neutropenia ² .
Immuunijärjestelmä			Vaikeat allergiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki		Hypogammaglobulinemia	Immunosuppressio, kuume ³ , allerginen vaskuliitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Diabetes mellitus			
Psyykkiset			Masennus	Mielialan		

häiriöt				vaihtelut, ohimenevät aistihäiriöt		
Hermosto		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus, parestesia	Hemipareesi, kiertoheimaus, sekavuus, kouristuskohtaukset, leukoencefalopatia/enkefalopatia (parenteraalisessa annossa)	Halvaus, puhehäiriöt, mukaan lukien dysartria ja afasia	Kipu, lihasheikkous raajoissa, makuaistin muutokset (metallin maku), akuutti 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)	Tromboembooliset 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,	Ripuli ⁷	Maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot,	Enteriitti, veriripuli, ientulehdus	Verioksennus	Ei-infektioosi vatsakalvotulehdus

	vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen inflammaatio ja haavaumat ⁷		haimatulehdus			
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).		Maksaa rasvoittavan fibroosin ja kirroosin kehittyminen ⁸ ; seerumin albumiinin väheneminen.	Akuutti hepatiitti ja maksatoksisuus	Akuutti maksanekroosi 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)	Maksan vajaatoiminta
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	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

			oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, (Lyellin oireyhtymä)			
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelipu, lihaskipu, osteoporoosi	Rasitusmurtuma		Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva)
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakon inflammaatio ja haavauma (joihin mahdollisesti liittyy myös hematuriaa), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaus, anuria, veren runsastyyppisyys	Proteinuria	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataaliseen 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 kudolvaurioita (steriili abskessi, rasvakudoksen tuhoutuminen)		Kuume ⁹	Injektiokohdan nekroosi, turvotus

) injektiopaikas sa.			
--	--	--	----------------------------	--	--	--

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 merkittävästi.

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 tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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, septicisestä 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 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 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 (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

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 pakkauskoot

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 värittömästä 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 injektionestettä, 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

09.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ebetrex 20 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg metotrexat (som 21,94 mg metotrexatdinatrium).

1 förfylld spruta med 0,375 ml injektionsvätska, lösning innehåller 7,5 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 0,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 0,625 ml injektionsvätska, lösning innehåller 12,5 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 0,75 ml injektionsvätska, lösning innehåller 15 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 0,875 ml injektionsvätska, lösning innehåller 17,5 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 1,125 ml injektionsvätska, lösning innehåller 22,5 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 1,25 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 1,375 ml injektionsvätska, lösning innehåller 27,5 mg metotrexat

1 förfylld spruta med 1,5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 30 mg metotrexat

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 4,13 mg/ml natrium (0,18 mmol/ml natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter.
- Polyartikulära former av svår, aktiv juvenil idiopatisk artrit (JIA), när behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs) varit otillräcklig.
- Svår terapistesistent handikappande psoriasis, med otillräckligt svar på andra terapiformer såsom ljusterapi, PUVA, och retinoider samt svår psoriasisartrit hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Viktig varning angående doseringen av Ebetrex (metotrexat)

Vid behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit (JIA) och psoriasis får Ebetrex (metotrexat) **endast användas en gång i veckan**. Doseringsfel vid användning av Ebetrex (metotrexat) kan medföra allvarliga biverkningar och även leda till dödsfall. Läs detta avsnitt i produktresumén mycket noga.

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

Ebetrex injiceras en gång per vecka.

Patienten måste uttryckligen informeras om att Ebetrex administreras **endast en gång per vecka**.

Det rekommenderas att en särskild dag i veckan avsätts som ”injektionsdag”.

Patienter måste utbildas och tränas i rätt injektionsteknik när de självadministrerar metotrexat. Den första injektionen med Ebetrex ska ges under direkt medicinsk övervakning.

Dosering till patienter med reumatoid artrit

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, som ges subkutant, intramuskulärt eller intravenöst. Beroende på sjukdomsaktiviteten och patientens tolerans kan startdosen ökas. En veckodos på 25 mg bör i allmänhet inte överskridas.

Doser överskridande 20 mg/vecka kan emellertid sättas i samband med en påtaglig ökning i toxicitet, särskilt benmärgssuppression. Behandlingssvar kan förväntas efter ca 4-8 veckor. När önskad klinisk effekt erhållits ska dosen minskas stegvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosering till barn och ungdomar under 16 år med polyartikulära former av juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 10-15 mg/m² (kroppsyta)/vecka. Vid otillräcklig effekt kan den veckovisa dosen ökas upp till 20 mg/m² (kroppsyta)/vecka. Emellertid krävs ökad övervakningsfrekvens om dosen ökas.

Eftersom data för intravenös användning hos barn och ungdomar är begränsade ska parenteral administrering begränsas till subkutan och intramuskulär injektion.

Patienter med juvenil idiopatisk artrit ska alltid hänvisas till en reumatologisk avdelning som är specialiserad på behandling av barn och ungdomar.

Användning till barn <3 år rekommenderas inte eftersom data avseende effekt och säkerhet är otillräckliga för denna population.

Dosering till patienter med svåra former av psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

En testdos på 5–10 mg parenteralt rekommenderas en vecka före insättande av behandling för att upptäcka idiosynkratiska biverkningar.

Rekommenderad startdos är 7,5 mg metotrexat en gång per vecka, som ges subkutant, intramuskulärt eller intravenöst.

Dosen ska ökas gradvis men ska i allmänhet inte överskrida en veckodos på 25 mg metotrexat. Doser som överskrider 20 mg/vecka kan associeras med signifikant ökning av toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Behandlingssvar kan i allmänhet förväntas efter ca 2-6 veckor. När det terapeutiskt önskvärda resultatet uppnåtts ska dosen sänkas gradvis till lägsta möjliga effektiva underhållsdos.

Dosen ska ökas efter behov, men bör i allmänhet inte överstiga den maximalt rekommenderade veckodosen på 25 mg. I några få sällsynta fall kan en högre dos eventuellt vara kliniskt motiverad, men en sådan dos får inte överstiga en maximal veckodos på 30 mg metotrexat då toxiciteten ökar påtagligt.

Nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion

Ebetrex ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen anpassas enligt följande:

Procentandel av dosen som ska administreras

Kreatininclearance (ml/min)

> 50 100 %

20–50 50 %

< 20 Ebetrexat ska inte användas.

Metotrexat ska ges med stor försiktighet, om överhuvudtaget, till patienter med betydande pågående eller tidigare leversjukdom, speciellt om den är alkoholbetingad. Metotrexat är kontraindicerat vid bilirubin >5 mg/dl (85,5 µmol/l), se avsnitt 4.3.

Äldre

Dosreduktion bör övervägas till äldre patienter eftersom lever- och njurfunktion samt folatnivåer minskar med ökande ålder.

Användning till patienter med ett tredje distributionsutrymme (pleurautgjutningar, ascites)

Eftersom metotrexats halveringstid kan vara 4 gånger längre än normalt hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme kan det krävas dosreduktion eller i vissa fall att metotrexatadministreringen avbryts (se avsnitt 5.2 och 4.4).

Administrering och behandlingstid:

Endast för engångsbruk.

Ebetrex injektionsvätska, lösning kan ges intramuskulärt, intravenöst eller subkutant (till barn och ungdomar endast subkutant eller intramuskulärt).

Hos vuxna ska intravenös administrering ske som bolusinjektion.

Se även avsnitt 6.6.

Den totala behandlingstiden bestäms av den behandlande läkaren.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning.

Endast klar lösning, praktiskt taget fri från partiklar, ska användas.

Metotrexat får inte komma i kontakt med hud eller slemhinnor! Vid eventuell kontamination ska det berörda området sköljas omedelbart med rikligt med vatten! Se avsnitt 6.6.

Behandling med Ebetrex vid reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, svår psoriasis vulgaris och psoriasisartrit är långtidsbehandling.

Reumatoid artrit

Behandlingsvar hos patienter med reumatoid artrit kan förväntas efter 4-8 veckor. Symtomen kan återkomma efter avslutad behandling.

Svåra former av psoriasis vulgaris och psoriasisartrit

Behandlingsvar kan i allmänhet förväntas efter 2-6 veckor. Beroende på den kliniska bilden och förändringarna i laboratorieparametrar ska behandlingen därefter fortsätta eller avslutas.

Observera:

Vid övergång från oral till parenteral administrering kan dosen behöva minskas på grund av den varierande biotillgängligheten av metotrexat efter oral administrering.

Tillskott av folsyra eller folinsyra kan övervägas enligt gällande riktlinjer för behandling.

4.3 Kontraindikationer

Ebetrex är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot metotrexat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- gravt nedsatt leverfunktion, om bilirubin i serum är > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (se även avsnitt 4.2)
- alkoholmissbruk
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 20 ml/min) eller serumkreatininvärden över 2 mg/dl (se även avsnitt 4.2 och 4.4)
- befintliga blod dyskrasier såsom benmärgshypoplasi, leukopeni, trombocytopeni eller signifikant anemi

- immunbrist
- allvarliga, akuta eller kroniska infektioner såsom tuberkulos och HIV
- stomatit, sår i munhålan och känd aktiv magsårssjukdom
- graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- samtidig vaccinering med levande vacciner

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna måste uttryckligen informeras om att behandlingen ska ges **en gång per vecka, inte** varje dag. Felaktigt intag av metotrexat kan leda till allvarliga, även potentiellt letala, biverkningar. Sjukvårdspersonal och patienter ska instrueras tydligt.

Hos framför allt äldre patienter har dödsfall rapporterats vid **oavsiktlig daglig administrering** av veckodosen.

På grund av en potentiell toxisk effekt på levern, bör inte andra hepatotoxiska läkemedel ges under behandling med metotrexat *om det inte är absolut nödvändigt* och konsumtion av alkohol bör undvikas eller reduceras kraftigt (se avsnitt 4.5).

Njurfunktion

Icke-steroida antiinflammatoriska medel rekommenderas inte i närvaro av riskfaktorer såsom – även gränsfall – nedsatt njurfunktion (risk för ökad toxicitet).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör metotrexatbehandling bara ges med stor försiktighet och i lägre doser på grund av fördröjd eliminering av metotrexat (se avsnitt 4.2).

Eftersom metotrexat huvudsakligen utsöndras via njurarna kan förhöjda koncentrationer förväntas vid nedsatt njurfunktion, vilket kan ge allvarliga biverkningar såsom nedsatt njurfunktion t.o.m. njursvikt. I samband med administreringen av icke-steroida antiinflammatoriska medel har allvarliga biverkningar inklusive dödsfall rapporterats.

Under metotrexatbehandling kan njurfunktionen försämrats med förhöjning av vissa laboratorievärden (kreatinin, urea och urinsyra i serum).

Gastrointestinal toxicitet

Tillstånd som medför dehydrering (emes, diarré, stomatit) kan öka metotrexats toxicitet på grund av förhöjda halter av läkemedlet. I dessa fall ska metotrexatbehandlingen avbrytas tills symtomen upphör.

Metotrexat och pleurautgjutning/ascites

Hos patienter med patologisk ansamling av vätska i kroppshålor ("tredje rummet") som ascites eller pleurautgjutningar, är metotrexats elimineringshalveringstid i plasma förlängd, vilket kan leda till oväntad toxicitet.

Pleurautgjutning och ascites ska dräneras innan behandlingen med metotrexat påbörjas.

Ökad försiktighet bör i allmänhet iaktas hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus och nedsatt lungfunktion.

Infektion eller immunologiska tillstånd

På grund av en möjlig effekt på immunsystemet kan metotrexat leda till felaktiga vaccin- och testresultat (immunologiska procedurer för bestämning av immunreaktionen).

Vaccination med levande vacciner bör således undvikas hos patienter som får metotrexatbehandling. Det finns rapporter om disseminerade infektioner med kokoppor efter smittkoppsvaccination av patienter som får metotrexatbehandling.

Metotrexat inducerade reaktivering av hepatit B-infektion eller försämring av hepatit C-infektioner som i vissa fall ledde till döden. Några fall av reaktivering av hepatit B inträffade efter utsättning av metotrexat. Kliniska tester och laborietester bör utföras för att bedöma befintlig klinisk leversjukdom hos patienter som tidigare har haft hepatit B- eller C-infektion. Resultaten kan visa att metotrexatbehandling är olämplig för vissa patienter.

Vid inaktiv, kronisk infektion som herpes zoster eller tuberkulos krävs dessutom särskild försiktighet på grund av risken för en eventuell aktivering.

Under metotrexatbehandling kan opportunistiska infektioner uppträda, inklusive pneumocystis carinii-pneumoni som kan leda till döden.

Lungtoxicitet

Lungkomplikationer, pleurautgjutning, alveolit eller pneumonit med symtom som allmän sjukdomskänsla, irriterande torrhosta, dyspné som kan utvecklas till dyspné i vila, hosta, toraxsmärta, feber, hypoxemi och infiltrat på toraxröntgen som uppstår under metotrexatbehandling kan vara tecken på en eventuell farlig skada som kan leda till döden.

Lungsjukdomar inducerade av metotrexat, såsom pneumonit, kan uppträda akut när som helst under behandlingen, har redan rapporterats vid alla doser (inklusive låga doser på 7,5 mg/vecka) och var inte alltid helt reversibla.

Vid misstanke om dessa komplikationer bör metotrexatbehandlingen sättas ut omedelbart och differentiering mot andra infektioner (inklusive pneumoni) måste utföras.

Dessutom har pulmonell alveolär blödning rapporterats när metotrexat använts vid reumatologiska och reumatologiskt relaterade indikationer. Denna biverkning kan också vara associerad med vaskulit och andra komorbiditeter. En omgående utredning bör övervägas när pulmonell alveolär blödning misstänks för att bekräfta diagnosen.

Hudtoxicitet

Allvarliga, ibland dödliga allergiska hudreaktioner, som Stevens-Johnsons syndrom och toxiska epidermal nekrolys (Lyells syndrom), har förekommit.

Strålningsinducerad dermatit och ökad solkänslighet med risk för brännskador kan uppkomma igen under metotrexatbehandling (minnesreaktion). Psoriasis lesioner kan förvärras under UV-strålning och samtidig administrering av metotrexat.

Ibland har maligna lymfom uppstått hos patienter som fått metotrexat i lågdos. Dessa gick i vissa fall tillbaka efter att metotrexatbehandlingen sattes ut. Om lymfomen inte går tillbaka spontant måste cytotoxisk behandling sättas in. Någon ökad incidens av lymfom under behandling med metotrexat kunde inte ses i en nylig studie.

Intravenös administrering av metotrexat kan leda till akut encefalit (inflammation i hjärnan) och akut encefalopati (onormal förändring i hjärnan) med dödlig utgång.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som får metotrexat, främst i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. PML kan vara dödlig och ska övervägas som differentialdiagnos hos immunosupprimerade patienter med nydebuterade eller förvärrade neurologiska symtom.

Användning till äldre

Särskilt hos äldre patienter har dödsfall rapporterats vid oavsiktlig daglig administrering av veckodosen. Äldre patienter bör undersökas ofta för tidiga tecken på toxicitet. Metotrexatdosen ska anpassas vid hög ålder och nedsatt lever- och njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Metotrexat till barn och ungdomar ska bara sättas in och övervakas av specialistläkare med tillräcklig erfarenhet av diagnos och behandling av det tillstånd som ska behandlas.

Fertilitet och reproduktion

Fertilitet

Metotrexat har rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubningar och amenorré hos människa, under behandlingen och en kort tid efter utsättning av behandling, samt orsaka nedsatt fertilitet, vilket påverkar spermatogenesisen och oogenesisen under administreringen – effekter som verkar vara reversibla vid utsatt behandling.

Teratogenicitet – reproduktionsrisk

Metotrexat orsakar embryotoxicitet, missfall och fosterskador hos människa. De möjliga riskerna för effekter på reproduktion, missfall och kongenitala missbildningar ska diskuteras med kvinnliga patienter i fertil ålder (se avsnitt 4.6). Innan Ebetrex används måste graviditet uteslutas. Vid behandling av kvinnor i sexuellt mogen ålder måste effektiva preventivmetoder användas under behandlingen och i minst sex månader efter avslutad behandling.

För rådgivning om preventivmetoder till män, se avsnitt 4.6.

Rekommenderade undersökningar och säkerhetsåtgärder:

Patienterna måste övervakas noga under behandling med metotrexat, så att symtom på förgiftning kan upptäckas omedelbart.

Innan metotrexatterapi:

- fullständig blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter
- leverenzymtest (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), bilirubintest
- serumalbumintest
- lungröntgen vid behov
- njurfunktionstester (vid behov med kreatininclearance)
- hepatitserologi (A, B, C)
- uteslutande av tuberkulos vid behov.

Under behandlingen (de första två veckorna en gång i veckan, under nästa månad en gång varannan vecka, därefter, beroende på leukocyttal och patientens stabilitet minst en gång per månad under nästa sex månader och därefter minst var tredje månad):

En ökad kontrollfrekvens bör övervägas även vid ökning av dosen eller om halterna av läkemedel är förhöjda (t.ex. till följd av dehydrering, ökad toxicitet av metotrexat).

1. Undersökning av munhåla och svalg för slemhinneförändringar.
2. Fullständig blodstatus med differentialräkning av blodceller och trombocyter.
3. Leverfunktionstester

Behandling ska inte initieras alternativt ska avbrytas om ihållande eller signifikanta avvikelser i leverfunktionstester, andra noninvasiva leverfibrosundersökningar eller leverbiopsier observeras.

Tillfälliga förhöjningar av transaminaser på upp till två eller tre gånger det övre referensvärdet har rapporterats hos 13–20 % av patienterna. Ihållande förhöjning av leverenzymvärden och/eller sänkt serumalbumin kan tyda på svår levertoxicitet. Om förhöjningen av leverenzymvärdena kvarstår ska dosreduktion eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Avvikelse i leverfunktionstesterna förekommer inte nödvändigtvis före histologiska förändringar, fibros eller, mer sällan, levercirros. I vissa cirrosfall är transaminasvärdena normala. Därför ska noninvasiva diagnostiska metoder för övervakning av leverns tillstånd övervägas utöver leverfunktionstester. Leverbiopsi ska övervägas individuellt, med beaktande av patientens övriga sjukdomar, anamnes och riskerna som förknippas med biopsi. Riskfaktorerna för levertoxicitet innefattar tidigare storkonsumtion av alkohol, ihållande förhöjningar av leverenzymvärden, tidigare leversjukdom, ärftliga leversjukdomar i familjeanamnesen, diabetes mellitus, fetma eller tidigare exponering för levertoxiska läkemedel eller kemikalier samt långvarig metotrexatbehandling.

Andra levertoxiska läkemedelspreparat ska inte ges under metotrexatbehandlingen, såvida det inte är uppenbart nödvändigt. Alkoholkonsumtion ska undvikas (se avsnitten 4.3 och 4.5). Om patienten samtidigt använder andra levertoxiska läkemedelspreparat ska leverenzymvärdena följas noggrannare än vanligt.

Större försiktighet än vanligt ska iaktas om patienten har insulinberoende diabetes mellitus, eftersom levercirros i enstaka fall har utvecklats under metotrexatbehandling utan någon förhöjning av transaminasvärdena.

4. Övervakning av njurfunktion/kreatininvärden i serum

Om serumkreatinin är förhöjt bör dosen reduceras. Vid serumkreatininnivåer över 2 mg/dl ska ingen behandling med metotrexat ges.

Vid njurfunktion nära gränsen (t.ex. vid hög ålder) ska kontroller utföras oftare. Detta gäller i synnerhet vid administrering av ytterligare läkemedel som minskar utsöndringen av metotrexat, leder till nefrotoxicitet (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska medel) eller som eventuellt kan leda till hematopoetiska störningar.

5. Utfrågning av patienten om eventuell nedsatt lungfunktion och vid behov ett lungfunktionstest.

Anmärkningar

På grund av risken för svåra eller till och med fatala toxiska reaktioner ska patienterna informeras fullständigt om riskerna (inklusive tidiga tecken och symtom på toxicitet) och de rekommenderade säkerhetsåtgärderna. De ska informeras om vikten av att omedelbart kontakta läkare om symtom på intoxikation uppträder, liksom om den efterföljande nödvändiga övervakningen av symtom på intoxikation (inklusive regelbundna laborietester).

Doser överstigande 20 mg/vecka kan sättas i samband med en påtaglig ökning i toxicitet, särskilt benmärgssuppression.

Särskild anmärkning

Hud- och slemhinnekontakt med metotrexat ska undvikas. Vid kontaminering ska berörda delar sköljas med rikligt med vatten.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I djurstudier orsakade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive salicylsyra, minskning av tubulär metotrexatsekretion och följaktligen ökning av dess toxiska effekt. I kliniska studier där NSAID och salicylsyra gavs samtidigt med metotrexat till patienter med reumatoid artrit observerades

emellertid ingen ökning av biverkningar. Behandling med sådana läkemedel kan fortsättas under lågdos metotrexatbehandling men endast under strikt medicinsk övervakning.

Samtidig administrering av protonpumpshämmare (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) kan leda till fördröjd eller hämmad njureliminering av metotrexat och kan leda till förhöjda plasmanivåer av metotrexat med kliniska tecken och symtom på metotrexattoxicitet. Försiktighet måste iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Sannolikheten för metotrexatrelaterade hepatotoxiska effekter ökar vid regelbunden alkoholkonsumtion och om andra hepatotoxiska läkemedel ges samtidigt.

Patienter som samtidigt behandlas med potentiellt hepatotoxiska läkemedel (t.ex. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin och retinoider) bör monitoreras noggrant med avseende på eventuellt ökad hepatotoxicitet. Alkoholintag ska undvikas under behandling med Ebetrex.

Salicylater, fenylobutazon, fenytoin, barbiturater, lugnande medel, orala antikonceptiva, tetracykliner, amidopyrinderivat, sulfonamider, och p-aminobensoesyra undantränger metotrexat från plasmaproteinbindningen och ökar därmed biotillgängligheten (indirekt dosökning).

Även probenecid och svaga organiska syror kan minska tubulär utsöndring av metotrexat, vilket också medför indirekt dosökning.

Antibiotika, såsom penicilliner, glykopeptider, sulfonamider och cefalotin kan i vissa fall minska renalt clearance för metotrexat vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av metotrexat, som gör att hematologisk och gastrointestinal toxicitet kan uppträda.

Ciprofloxacin minskar den tubulära utsöndringen. Användning av metotrexat med detta läkemedel ska övervakas noga.

Orala antibiotika, såsom tetracykliner, kloramfenikol och icke-absorberbara bredspektrumantibiotika kan minska intestinal metotrexatabsorption eller interferera med den enterohepatiska cirkulationen genom att hämma den intestinala floran eller hämma bakteriemetabolismen.

Vid (för-)behandling med läkemedel som kan ge biverkningar som påverkar benmärgen (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol, kloramfenikol, pyrimetamin) bör man vara uppmärksam på att det finns risk för uttalad påverkan på blod bilden under metotrexatbehandling.

Samtidig behandling med läkemedel som kan ge folatbrist (t.ex. sulfonamider, trimetoprim/sulfametoxazol) kan ge upphov till ökad toxicitet av metotrexat. Speciell försiktighet tillråds därför vid folsyrabrist.

Å andra sidan kan samtidig administrering av folsyrainnehållande läkemedel eller vitaminpreparat som innehåller folsyra eller folsyraderivat, försämra effekten av metotrexat.

I allmänhet förväntas inte någon ökad toxicitet av metotrexat när Ebetrex ges tillsammans med andra antireumatiska läkemedel (t.ex. guldföreningar, penicillamin, hydroxiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin).

Kombination av metotrexat och sulfasalazin kan öka effekten av metotrexat och samtidigt ge ökade biverkningar genom den hämning av folsyrasyntesen som sulfasalazin ger, men sådana biverkningar har endast rapporterats i enstaka fall i ett antal studier.

Metotrexat kan minska teofyllinclearance. Därför bör teofyllinnivåerna i blodet mätas under samtidig administrering av metotrexat.

Överdriven konsumtion av koffein- och teofyllinhaltiga drycker (kaffe, koffeinhaltiga läskedrycker, svart te) bör undvikas vid samtidig behandling med metotrexat, eftersom effekten av metotrexat kan minska på grund av eventuell interaktion mellan metotrexat och metylxantiner vid adenosinreceptorerna.

Kombinationsbehandling med metotrexat och leflunomid kan öka risken för pancytopeni.

Metotrexat medför ökade plasmanivåer av mercaptopuriner. Därför kan denna kombination kräva dosjustering.

Användningen av kväveoxid förstärker metotrexats effekt på folat, vilket leder till ökad toxicitet såsom allvarlig oföretsebar myelosuppression och stomatit. Även om denna effekt kan reduceras genom administrering av kalciumfolinat så ska samtidig användning av lustgas och metotrexat undvikas.

Under metotrexatbehandling ska samtidig vaccinering med levande vacciner inte utföras (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metotrexat är kontraindicerat under graviditet vid icke-onkologiska indikationer (se avsnitt 4.3). Om en kvinna blir gravid under behandling med metotrexat och upp till sex månader efter avslutad behandling ska medicinsk rådgivning ges om risken för skadliga effekter på barnet på grund av behandlingen.

Ultraljudsundersökning ska genomföras för att bekräfta att fostret utvecklas normalt.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, särskilt under den första trimestern (se avsnitt 5.3). Metotrexat har visat sig vara teratogent hos människa; det har rapporterats orsaka fosterdöd, missfall och/eller medfödda missbildningar (t.ex. kraniofaciala och kardiiovaskulära missbildningar, eller missbildningar relaterade till centrala nervsystemet och extremiteter).

Metotrexat är en kraftfull human teratogen, med ökad risk för spontanaborter, intrauterin tillväxthämning och kongenitala missbildningar vid exponering under graviditet.

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

Det finns inte tillräckligt med data för högre metotrexatexponering än 30 mg/vecka under graviditet, men högre frekvenser av spontanaborter och kongenitala missbildningar förväntas.

När behandling med metotrexat avbröts före befruktning har normala graviditeter rapporterats.

Fertila kvinnor/preventivmetoder för kvinnor

Kvinnor får inte bli gravida medan de behandlas med metotrexat och effektiva preventivmetoder måste användas under behandling med metotrexat och i minst 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Före behandlingsstart måste kvinnor i fertil ålder informeras om den risk för missbildningar som är förknippad med metotrexat, och eventuell graviditet måste med säkerhet uteslutas genom lämpliga åtgärder, t.ex. ett graviditetstest. Under behandlingen ska graviditetstester upprepas vid kliniskt behov (t.ex. efter avbrott i användningen av preventivmedel). Kvinnliga patienter i fertil ålder måste erbjudas rådgivning om preventivmetoder och planering av graviditet.

Preventivmetoder för män

Det är inte känt om metotrexat förekommer i sädesvätska. Metotrexat har visat sig vara genotoxiskt i djurstudier, vilket gör att risken för genotoxiska effekter på sädesceller inte helt kan uteslutas. Begränsade kliniska data tyder inte på någon ökad risk för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad för metotrexat i låga doser (under 30 mg/vecka). När det gäller högre doser saknas tillräckligt med data för att beräkna riskerna för missbildningar eller missfall efter att fadern varit exponerad.

Som försiktighetsåtgärd bör sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners använda tillförlitliga preventivmetoder under den manliga patientens behandling och i minst 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat. Män ska inte donera sperma under behandlingen eller under 6 månader efter avslutad behandling med metotrexat.

Amning

Metotrexat utsöndras i bröstmjölkl i sådana koncentrationer att det finns en risk för påverkan på barnet och behandling är kontraindicerad under amningsperioden (se avsnitt 4.3). Om behandling under amningsperioden är nödvändig ska amning avbrytas före behandlingen.

Fertilitet

Metotrexat påverkar spermatogenesisen och oogenesisen och kan minska fertiliteten. Hos människa har metotrexat rapporterats orsaka oligospermi, menstruationsrubbingar och amenorré. Dessa effekter verkar i de flesta fall vara reversibla efter utsättning av behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom metotrexat kan orsaka centralnervösa biverkningar, som trötthet och yrsel, kan förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner i enstaka fall vara nedsatt (se avsnitt 4.8). Detta gäller i högre utsträckning i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad beror på dosnivå och administreringsfrekvens av Ebetrex. Svåra biverkningar kan dock uppträda även med låga doser, och det är absolut nödvändigt att patienterna kontrolleras av läkare regelbundet med korta intervall.

De flesta biverkningarna är reversibla om de upptäcks tidigt. Om sådana biverkningar uppträder ska doseringen minskas eller behandlingen avbrytas och lämpliga motåtgärder ska sättas in (se avsnitt 4.9). Metotrexatbehandling ska endast återupptas med försiktighet, under noggrann utvärdering av nödvändigheten för behandling och med ökad uppmärksamhet beträffande eventuellt återkommande biverkningar.

Biverkningarna i tabellen är uppräknade efter frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ytterligare detaljer ges i nedanstående tabell.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar kan uppträda:

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Herpes zoster	Sepsis	Herpes simplex, hepatit	Opportunistiska infektioner (kan vara dödliga i vissa fall), dödlig sepsis, histoplasma,

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
						kryptokockmykos, nokardios, disseminerad herpes simplex, infektioner orsakade av cytomegalovirus, inklusive pneumoni, reaktivering av en hepatit B-infektion och försämring av en hepatit C-infektion
Neoplasier, benigna och maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Enstaka fall av lymfom ¹			
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni, anemi	Pancytopeni, agranulocytos, hematopoetiska rubbningar	Megaloblastisk anemi	Svåra fall av benmärgsdepression, aplastisk anemi, lymfoproliferativa störningar (se ”beskrivning” nedan)	Lymfadenopati, eosinofili och neutropeni ² .
Immunsystemet			Allvarliga allergiska reaktioner, anafylaktisk chock		Hypogammaglobulinemi	Immunsuppression, feber ³ , allergisk vaskulit
Metabolism och nutrition			Diabetes mellitus			
Psykiska störningar			Depression	Humörsvängningar, övergående perceptionsstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, trötthet, dåsighet, parestesi	Hemipares, yrsel, förvirringstillstånd, kramper, leukoencefalopati/encefalopati (vid parentral administrering)	Pares, talrubbningar inklusive dysartri och afasi	Smärta, myasteni i extremiteterna, smakförändringar (metallsmak), akut aseptisk meningit med meningism (paralys, kräkningar), parestesi/hypestesi	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon				Allvarliga synrubbingar (dimsyn eller grumlig syn), allvarlig dysopi av okänt ursprung	Konjunktivit	
Hjärtat				Hypotoni	Perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad	
Blodkärl			Vaskulit (som svåra toxiska symtom)	Tromboemboliska händelser ⁴		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungkomplikationer p.g.a. interstitiell alveolit/pneumonit och relaterade dödsfall ⁵	Lungfibros, pleurutgjutning.	Faryngit, andningsstillestånd, bronkialastma liknande symtom såsom hosta, dyspné och patologiska fynd från lungfunktionstester	Pneumocystis carinii-pneumoni och andra lunginfektioner, kronisk obstruktiv lungsjukdom, astma bronkiale. Pleurutgjutning.	Pulmonell alveolär blödning
Magtarmkanalen⁶	Minskad aptit, illamående, kräkningar, buksmärta, inflammation och sår i slemhinnan i mun och hals ⁷	Diarré ⁷	Gastrointestinala sår och blödningar, pankreatit.	Enterit, melena, gingivit.	Hematemes	Icke-infektiös peritonit
Lever och gallvägar	Ökning av leverenzymerna (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], alkalisk fosfatasa och bilirubin).		Utveckling av fettlever, fibros och cirrhos ⁸ ; minskning av serumalbumin	Akut hepatit och hepatotoxicitet.	Akut levernekros. Reaktivering av kronisk hepatit, akut leverskada, leverinsufficiens. Dessutom har hepatit och leversvikt som orsakats av herpes simplex rapporterats (se även anteckning om leverbiopsi i avsnitt 4.4)	Leversvikt
Hud och		Exantem,	Urtikaria,	Ökad	Akut paronyki,	Onormal

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
subkutan vävnad		erytem, klåda	fotosensibilitet, ökad hudpigmentering, håravfall, noduli, smärtsamma lesioner av psoriasisplack, svåra toxiska reaktioner: vaskulit, herpetiforma hudutslag, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).	pigmentering i naglar, onykolys, akne, petekier, ekkymos, erythema multiforme, erytematösa huderuptioner.	furunkulos, telangiektasier, svettkörtelinflammation.	sårläkning, hudexfoliation/exfoliativ dermatit
Muskuloskeletalsystemet och bindväv			Artralgi, myalgi, osteoporos	Stressfraktur		Osteonekros i käken (sekundärt till lymfoproliferativa störningar)
Njurar och urinvägar			Inflammation och sår i urinblåsan (eventuellt med hematuri), dysuri	Njurinsufficiens, oliguri, anuri, azotemi	Proteinuri	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Fostermisbildningar	Abort	Fosterdöd	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Inflammation och ulceration i vagina	Oligospermi, menstruationsstörning, som dock återgår efter avslutad behandling	Störd ovogenes, spermatogenes, avsaknad av libido, impotens, vaginal flytning, infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Efter intramuskulär användning av metotrexat kan lokala		Feber ⁹	Nekros på injektionsstället, ödem

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			biverkningar (brännande känsla) eller skada (bildande av steril abscess, nedbrytning av fettvävnad) uppstå vid injektionsstället.			

¹ Gick i regress hos ett antal fall när metotrexatbehandlingen hade avbrutits

² De första tecknen på dessa livshotande komplikationer kan vara: feber, halsont, ulcerationer i munslemhinnan, influensaliknande besvär, kraftig utmattning, näsblod och hudblödning. Användning av metotrexat ska avbrytas omedelbart om antalet blodkroppar minskar signifikant.

³ Kräver utredning för bakteriell eller mykotisk septikemi!

⁴ Inklusive arteriell och cerebral trombos, tromboflebit, djup ventrombos, retinal ventrombos, lungemboli

⁵ Oberoende av dos och metotrexatbehandlings längd

⁶ Om diarré eller sårbildningar uppstår i det orala eller faryngeala området kan det vara nödvändigt att sätta ut behandlingen på grund av risken för gastrointestinal perforation och hemorragisk enterit.

⁷ Speciellt under de första 24-48 timmarna efter administrering av Ebetrexat

⁸ Uppträder ofta trots regelbunden övervakning och normala leverenzymvärden

⁹ Subkutan administrering av metotrexat visar bra lokal tolerans. Endast lindriga lokala hudreaktioner, av vilka antalet minskade under behandlingens gång, har hittills observerats.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lymfom/lymfoproliferativa störningar: det har förekommit rapporter om enskilda fall av lymfom och andra lymfoproliferativa störningar som i flera fall avtog efter avslutad behandling med metotrexat.

Biverkningar som har observerats med de höga doser av metotrexat som är vanliga inom onkologi omfattar:

Mindre vanliga: Allvarlig nefropati, njursvikt

Mycket sällsynta: Ovanlig kranieell förnimmelse, övergående blindhet/synförlust

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

a) Symtom på överdosering

Erfarenhet efter godkännande för försäljning har visat att överdosering av metotrexat i allmänhet uppstod efter oral användning, men även efter intravenös eller intramuskulär användning. I rapporterna om oral

överdosering togs veckodosen oavsiktligt varje dag (som total dos eller uppdelat på flera enkeldoser). Symtomen efter oral överdosering påverkar huvudsakligen det blodbildande systemet och magtarmkanalen. Symtomen omfattar leukopeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni, neutropeni, benmärgsdepression, mukositet, stomatit, munsår, illamående, kräkningar, sår och blödningar i magtarmkanalen. Vissa patienter visade inga tecken på överdosering.

Det finns rapporter om dödsfall som följd av överdosering. I dessa fall har sepsis, septisk chock, njursvikt och aplastisk anemi också rapporterats.

b) Behandling av överdosering

Kalciumfolinat är en specifik antidot som motverkar de toxiska biverkningarna av metotrexat.

Om leukocyterna sjunker vid låg metotrexatdosering kan t.ex. 6-12 mg kalciumfolinat injiceras intravenöst eller intramuskulärt så snart som möjligt. Därefter ska samma dos ges flera gånger (minst 4 gånger) med 3-6 timmars mellanrum.

I fall av massiv överdosering kan hydrering och alkalisering av urinen behövas för att förhindra utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurtubuli. Varken hemodialys eller peritonealdialys har visats påskynda eliminationen av metotrexat. Effektiv clearance av metotrexat har rapporterats vid akut intermitterande hemodialys med hög genomströmningsteknik.

Hos patienter med reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit eller psoriasis vulgaris kan administrering av folsyra eller dess derivat minska toxiciteten av metotrexat (gastrointestinala symtom, inflammation i munslemhinnan, håravfall och ökning av leverenzymerna), se avsnitt 4.5. Innan folsyra preparat används rekommenderas mätning av vitamin B₁₂-nivåer eftersom folsyra kan maskera vitamin B₁₂-brist, särskilt hos vuxna över 50 år.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel; Antimetaboliter, Folsyraanaloger, ATC-kod: L01BA01

Metotrexat är en folsyraantagonist som tillhör den grupp av cytotoxiska läkemedel som är kända som antimetaboliter. Det verkar genom kompetitiv hämning av enzymet dihydrofolatreduktas och hämmar därigenom DNA-syntesen. Det är ännu inte klarlagt om effekten hos metotrexat vid behandling av psoriasis, psoriasisartrit och kronisk polyartrit beror på en antiinflammatorisk eller en immunosuppressiv effekt och i vilken utsträckning en metotrexatinducerad ökning av den extracellulära adenosinkoncentrationen vid det inflammerade stället bidrar till dessa effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metotrexat från magtarmkanalen. När det administreras i låga doser (7,5 mg/m² till 80 mg/m² kroppsyta) har metotrexat en genomsnittlig biotillgänglighet på c:a 70 % även om betydande inter- och intra-individuella variationer är möjliga (25-100 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1-2 timmar. Subkutan, intravenös och intramuskulär administrering uppvisade liknande biotillgänglighet. Omkring 50 % av metotrexat binds till serumproteiner. Vid distributionen till kroppsvävnader kan höga koncentrationer uppmätas speciellt i lever, njurar och mjälte i form av polyglutamat, och kvarstå i veckor eller månader. Vid lågdos passerar metotrexat in i likvor i minimala mängder; vid högdos (300 mg/kg kroppsvikt) har koncentrationer på mellan 4 och 7 µg/ml uppmätts i likvor. Halveringstiden är i medeltal 6-7 timmar och uppvisar betydande variation (3-17 timmar). Halveringstiden kan förlängas till 4 gånger den normala hos patienter som har ett tredje distributionsutrymme

(pleuralexsudat, ascites). Omkring 10 % av den administrerade metotrexatdosen metaboliseras i levern. Huvudmetaboliten är 7-hydroximetotrexat.

Utsöndringen sker huvudsakligen i oförändrad form, främst via renal glomerulusfiltration och aktiv sekretion i proximala tubuli. Ca 5–20 % av metotrexat och 1-5 % av 7-hydroximetotrexat elimineras via gallan. Ett uttalat enterohepatiskt blodflöde finns.

Vid njurinsufficiens är utsöndringen signifikant fördröjd. Det är inte känt om leverinsufficiens ger minskad utsöndring.

Metotrexat passerar placentabarriären hos råttor och apor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

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

Mutagen och karcinogen potential

Långtidsstudier på råtta, mus och hamster visade inga tecken på karcinogenicitet av metotrexat. Metotrexat inducerar gen- och kromosommutationer både *in vitro* och *in vivo*. En mutagen effekt kan förväntas hos människa.

Reproduktionseffekter

Teratogena effekter har visats hos fyra arter (råtta, mus, kanin, katt). Hos rhesusapor visades inte några missbildningar relevanta för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Måste användas omedelbart efter öppnandet. Se avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnandet finns i avsnitt 6.3.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ebetrex tillhandahålls i förfyllda sprutor med kapacitet 1,25 ml (för fyllnadsvolymer 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml och 0,875 ml), 2,25 ml (för fyllnadsvolymer 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml och 1,375 ml) och 3,0 ml (för fyllnadsvolymer 1,5 ml) i ofärgat glas (typ I enligt Ph. Eur.), kolvpropp och ändkapsyl av elastomer.

Varje kartong innehåller 1 förfylld spruta med 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 eller 1,5 ml injektionsvätska, injektionsnålar för engångsbruk med eller utan

säkerhetskanyl och spritsuddar. Multiförpackningar innehåller 4, 5, 6, 12 eller 30 förfyllda sprutor (1 förfylld spruta per kartong).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering och destruktion ska ske enligt lokala riktlinjer för cytotoxiska läkemedel.

Gravid sjukvårdspersonal ska inte hantera och/eller administrera Ebetrex.

Endast för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24369

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 10.03.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.05.2022