

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 (metotreksaattidiatrumina, jota on 21,94 mg).

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

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 0,75 ml injektionestettä, sisältää 15 mg metotreksaattia.

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas, kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aktiivinen nivelreuma aikuisilla, kun hoito taudinkulkua muuttavilla reumalääkkeillä (DMARD) on indikoitu
- Vaikea aktiivinen lasten idiopaattinen moninivelreuma (JIA), kun vaste tulehduskipulääkkeille (NSAID) on riittämätön
- Psoriasis vulgariksen vaikeat muodot, erityisesti plakkityyppinen psoriaasi, jolle perinteiset hoidot, kuten valohoito, PUVA-hoito ja retinoidit, eivät anna riittävää vastetta, ja vaikea nivelpsoriaasi.

4.2 Annostus ja antotapa

Metotreksaattia saavat määrät vain lääkkeen ominaisuuksiin ja vaikutusmekanismiin perehtyneet lääkärit. Lääkkeen antaa yleensä terveydenhoitohenkilö. Jos kliininen tila sallii, hoitava lääkäri voi valikoiduissa tapauksissa delegoida lääkkeen antamisen potilaalle itselleen suoritettavaksi. Näissä tapauksissa lääkärin tulee opettaa potilaalle lääkkeen anto yksityiskohtaisesti.

Metotreksaattia annetaan vain kerran viikossa.

Ebetrex injektoidaan kerran viikossa! Potilaille tulee selkeästi kertoa, että Ebetrex annostellaan kerran viikossa! On suositeltavaa valita tietty viikon päivä ”injektiopäiväksi”.

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

Annostus nivelreumapotilailla

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

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

Annostus lapsilla ja nuorilla lasten idiopaattisessa moninivelreumassa

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

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

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

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

Annostus vaikeaa psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla

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

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

Annosta tulee suurentaa tarvittaessa, mutta se ei saa ylittää metotreksaatin enimmäisannosta 30 mg viikossa.

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

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

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

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa ja hoidon kesto

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

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

Lääkäri päättää hoidon kokonaiskeston.

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

Nivelreuma

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

Vaikea psoriaasi ja nivelpsoriaasi

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

Erityishuomautus

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

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

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

Ks. kohta 6.6.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Ainoastaan kirkkaita, hiukkasettomia liuoksia saa käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Ebetrexin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Hoidossa olevia potilaita tulee tarkkailla asianmukaisesti, jotta mahdolliset toksisten vaikutusten merkit tai haittavaikutukset voitaisiin havaita mahdollisimman pienellä viiveellä. Tämän vuoksi metotreksaattia saavat antaa ainoastaan lääkärit, tai sen käyttöä saavat valvoa ainoastaan lääkärit, joilla on tietoa ja kokemusta antimetaboliittien käytöstä. Koska vaikeat tai jopa kuolemaan johtavat toksiset reaktiot ovat mahdollisia, potilaalle tulee kertoa tarkasti hoitoon liittyvistä riskeistä ja suositelluista turvatoimenpiteistä. Annoksiin, jotka ylittävät 20 mg/viikko, voi liittyä merkittävästi lisääntyneitä toksisuutta, erityisesti luuydinsuppressiota.

Metotreksaatin on ilmoitettu aiheuttavan ihmisillä hoidon aikana ja lyhyen aikaa hoidon lopettamisen jälkeen fertilitiitin heikkenemistä, oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa. Lisäksi metotreksaatti aiheuttaa ihmisillä alkiotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita. Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevien potilaiden kanssa tulee keskustella mahdollisista lisääntymiseen kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 4.6).

Suosittelavat tutkimukset ja turvatoimenpiteet:

Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai ennen metotreksaattihoidon jatkamista tauon jälkeen:

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

Hoidon aikana (vähintään kerran kuussa ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi):

Tarkkailun tihentämistä tulee harkita myös, kun annosta suurennetaan.

1. Suun ja nielun tutkimus limakalvomuutosten varalta.

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

3. Maksantoimintakokeet: Erityistä huomiota tulee kiinnittää maksatoksisuuden ilmenemiseen. Hoitoa ei tule aloittaa tai se tulee lopettaa, jos maksantoimintakokeissa tai maksabiopsiassa ilmenee mitään tahansa poikkeavuuksia. Poikkeavien arvojen tulisi palautua normaaliksi kahden viikon sisällä, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Ei ole todisteita siitä, että maksabiopsiaa kannattaisi käyttää maksatoksisuuden tarkkailuun reumasairauksissa.

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

Seerumin maksaentsyymien tarkkailu: Transaminaasiarvojen tilapäistä suurenemista kaksin- tai kolminkertaiseksi normaalin ylärajasta on raportoitu 13–20 %:lla potilaista. Jos maksaentsyymien arvot jatkuvasti suurenevat, tulee annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista harkita.

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

4. Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla munuaistentoimintakokein ja virtsa-analyysillä (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3):

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

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

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

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

Keuhko-oireet vaativat nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoidon lopettamista. Pneumoniaa voi ilmetä kaikilla annoksilla.

6. Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, voi se heikentää vastetta rokotteelle ja vaikuttaa immunologisten testien tuloksiin. Erityistä varovaisuutta tulee myös noudattaa inaktiivisten kroonisten infektioiden (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, B- tai C-hepatiitti) tapauksissa, koska nämä voivat aktivoitua uudelleen. Samanaikaisesti ei saa antaa rokotusta elävillä rokotteilla.

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

Pleuraeffuusiot ja askites tulee tyhjentää ennen metotreksaattihoidon aloittamista.

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

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

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

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

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

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 metotreksaattihoidon aikana, mutta tällöin potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

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

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

Metotreksaatin, antikongulsanttien (pienemmät metotreksaatin pitoisuudet veressä) ja 5-fluorourasiilin (5-fluorourasiilin puoliintumisajan piteneminen) farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista tulee olla tietoinen.

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

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

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

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

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

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

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

Protonipumpun salpaajat

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

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

Metotreksaatin ja leflunomidin yhteiskäyttö saattaa lisätä pansytopeniaa.

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

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

Metotreksaattipuhdistuman hidastuminen tulee ottaa huomioon käytettäessä samanaikaisesti muita sytostaatteja.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Metotreksaatin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeissa metotreksaatti on ollut reproduktiotoksinen, erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 5.3). Metotreksaatin on osoitettu olevan teratogeeninen ihmisillä; sen on osoitettu aiheuttavan sikiökuolemia ja/tai synnynnäisiä poikkeavuuksia. Altistus rajallisella määrällä (42) raskaana olevia naisia johti epämuodostumien (kraniaaliset, kardiovaskulaariset ja raajojen epämuodostumat) lisääntymiseen (1:14). Jos metotreksaatin käyttö on lopetettu ennen raskaaksi tulemistä, raportoidut raskaudet ovat olleet normaaleja.

Hedelmällisessä iässä olevilta naisilta tulee sulkea pois raskauden mahdollisuus asianmukaisilla toimenpiteillä, kuten raskaustesteillä, ennen hoidon aloittamista. Nainen ei saa tulla raskaaksi metotreksaattihoidon aikana ja sukukypsässä iässä olevien miesten ja naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ebetrex-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos näistä varotoimista huolimatta nainen tulee raskaaksi tänä ajanjaksona, tulee lääkärin kertoa hoitoon liittyvistä lapseen kohdistuvista haitallisten vaikutusten riskeistä.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Suurin osa haittavaikutuksista on ohimeneviä, jos ne tunnistetaan ajoissa. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, tulee annosta pienentää tai hoito keskeyttää ja aloittaa tarvittavat hoitotoimenpiteet (ks. kohta 4.9). Metotreksaattihoido 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:

Lihaksensisäisen metotreksaatin annon jälkeen paikallisia haittavaikutuksia (polttelun tunnetta) tai vaurioita (steriileitä paiseita, rasvakudoksen tuhoutumista) saattaa silloin tällöin esiintyä injektio paikassa.

Metotreksaatin anto ihon alle on paikallisesti hyvin siedetty. Tähän mennessä on havaittu vain lieviä ihoreaktioita, ja niiden määrä vähenee hoidon aikana.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot					Sepsis, opportunistiset infektiot (saattavat olla fataaleja joissakin tapauksissa), sytomegaloviruksen aiheuttamat infektiot
Sydän				Perikardiitti, perikardiumeffuusio, perikardiumtamponaatio	
Veri ja imukudos		Leukosytopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoiettiset häiriöt.	Megaloblastinen anemia	Vaikeat lyydyindepressio vaiheet, aplastinen anemia. Lymfadenopatia, lymfoproliferatiiviset häiriöt (osittain reversiibelit), eosinofilia ja neutropenia.
Immuunijärjestelmä					Immunosuppressio, hypogammaglobulinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					
Psyykkiset häiriöt					Insomnia
Hermosto		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus	Vertigo, sekavuus, depressio, (kouristus) kohtaukset	Vaikeasti heikentynyt näkö, mielialan muutokset	Kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, makuuain

					muutokset (metallin maku), meningismi (halvaus, oksentelu), akuutti aseptinen meningiitti
Silmät				Näön häiriöt	Konjunktiviitti, retinopatia
Kuulo ja tasapainoelin					
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Yksittäisiä lymfoomatapauksia, jotka useissa tapauksissa lievittyivät, kun metotreksaattihoito lopetettiin. Äskettäin tehdyssä tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan, että metotreksaattihoito lisäisi lymfoomatapauksia.		
Verisuonisto				Hypotensio, tromboemboliset tapahtumat (mukaan lukien valtimo- ja aivoverisuonitukos, laskimontukkoisuus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotukos, keuhkoembolia)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaaalialveoliittista/pneumoniittista johtuvat keuhkokomplikaatiot ja niihin liittyvät kuolemat (riippumattomia metotreksaattiannoksesta ja hoidon kestosta). Tyypillisiä oireita voivat olla:	Keuhkofibroosi	Faryngiitti, apnea, keuhkoastma	Pneumocystis carinii -pneumonia, hengenahdistus, keuhkohtaumatauti. Infektioita, pneumonia mukaan lukien, on myös havaittu. Pleuraeffuusio.

		yleissairaus, kuiva ärsytysyskä, lepodyspneaksi kehittyvä hengenahdistus, rintakipu, kuume. Jos tällaisia komplikaatioita epäillään, Ebetrex-hoito tulee lopettaa välittömästi ja infektioiden (pneumonia mukaan lukien) mahdollisuus tulee sulkea pois.			
Ruoansulatus elimistö	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen inflammaatio ja haavaumat (etenekin ensimmäisten 24-48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta). Stomatiitti, dyspepsia.	Ripuli (erityisesti ensimmäisten 24-48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta).	Maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot	Enteriitti, veriripuli, ientulehdus, malabsorptio	Verioksennus, toksinen megakoolon
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).		Maksaa rasvoittavan fibroosin ja kirroosin kehittyminen (ilmenee usein vaikka potilaan tilaa tarkkailtaisiin tiheään, normaalit maksaentsyymiarvot); diabeettinen aineenvaihdunta, seerumin albumiinin väheneminen.	Akuutti hepatiitti ja maksatoksisuus	Kroonisen hepatiitin uudelleen aktivoituminen, akuutti maksavaurio. Lisäksi herpes simplexin aiheuttamaa hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa on havaittu (ks. myös maksabiopsiaa koskeva huomautus kohdassa 4.4)
Iho ja ihonalainen kudokset		Eksanteema, eryteema, kutina	Urtikaria, valoherkkyys, ihon pigmentaation lisääntyminen, hiustenlähtö,	Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, akne, petekia, ekkymoosit,	Akuutti kynsivallin tulehdus, äkämätauti, hiussuoniluomet. Lisäksi

			reumakyhmyjen lisääntyminen, herpes zoster, kipeät psorileesiot, vaikeat toksiset reaktiot: vaskuliitti, herpesen kaltainen ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, (Lyellin oireyhtymä)	erythema multiforme, punoittava ihottuma.	nokardioosia, histoplasmaa, Cryptococcus – mykoosia ja levinnyttä herpesinfektiota on raportoitu. Allerginen vaskuliitti, hikirauhastulehdus.
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelipu, lihaskipu, osteoporoosi	Rasitusmurtuma	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsarakon inflammaatio ja haavauma (joihin mahdollisesti liittyy myös hematuriaa), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaus, anuria, veren runsastypisyys	Proteinuria
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat			Vaikeat allergiareaktiot, jotka kehittyvät anafylaktiseksi sokiksi.		Kuume, haavojen paranemisen hidastuminen.
Tutkimukset					
Sukupuolielimet ja rinnat			Emättimen inflammaatio ja haavaumat.		Libidon heikkeneminen, impotenssi, oligospermia, kuukautishäiriöt, emätinerite, hedelmättömyys.

4.9 Yliannostus

a) Yliannostuksen oireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu pääasiassa hematopoeettiseen järjestelmään ja ruoansulatusjärjestelmään. 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.

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

b) Hoitotoimenpiteet yliannostuksessa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen vasta-aine neutraloimaan metotreksaatin toksisia haittavaikutuksia.

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

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

Potilaille, 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: Foolihappoanalgit, ATC-koodi: L01BA01

Metotreksaatti on foolihapon antagonisti, 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 solunulkoinen adenosiinipitoisuuden suureneminen tulehdusalueilla lisää näitä vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi pH:n säätöön

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä 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 ja 0,75 ml) tai 2,25 ml:n (täyttövolyymi 1 ml, 1,25 ml ja 1,5 ml) esitäytetyissä värittömästä lasista (tyyppi I, Ph. Eur.) valmistetuissa ruiskuissa, joissa on elastomeerinen kärkisuojuus ja elastomeerinen männänpysäytin.

Yksi laatikko sisältää 1, 4, 5, 6, 12 tai 30 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,375 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1 ml, 1,25 ml ja 1,5 ml injektioestettä, kertakäyttöiset injektioneulat ja alkoholipyyhkeet.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa sytotoksisia lääkevalmisteita koskevia paikallisia ohjeita.

Raskaana olevat henkilöt eivät saa annostella eivätkä käsitellä Ebetrex-valmistetta.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24369

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2011