

## 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 (metotreksaattidiatrimumina, jota on 21,94 mg).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 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 0,625 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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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 varoitus koskien metotreksaatin annostelua:

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

Ebetrexia saavat määrätä vain lääkkeen ominaisuuksiin ja vaikutusmekanismiin perehtyneet lääkärit.

Ebetrexia injisoidaan kerran viikossa.

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

#### Annostus nivelreumapotilailla

Suositteltu 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 lisääntyntä 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/m<sup>2</sup> (kehon pinta-ala) / viikko. Hoitoresistenteissä tapauksissa viikottainen annos voidaan suurentaa 20 mg:aan/m<sup>2</sup> (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 hättävaiikutusten havaitsemiseksi suositellaan 5-10 mg:n testiannoksen parenteraalista antamista viikkoa ennen varsinaisen hoidon aloittamista.

Suositteltu 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 lisääntyntä 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 kokonaiskeston.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä.

Ainoastaan kirkkaita, hiukkasettomia liuoksia saa käyttää.

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

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

#### Nivelreuma

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

#### Vaikea psoriaasi ja nivelpsoriaasi

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

#### Huomautus:

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Ebetrexin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea maksan vajaatoiminta, jos seerumin bilirubiiniarvo on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (ks. myös kohta 4.2)
- alkoholin väärinkäyttö
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) tai jos seerumin kreatiniiniarvot ovat yli 2 mg/dl (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4)
- aiemmat veridyskrasiat, kuten luydinhyoplasia, leukopenia, trombosytopenia tai merkittävä anemia
- immuunipuutos
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV
- suutulehdus, suuontelon haavaumat ja tunnettu, aktiivinen maha-suolikanavan ulkustauti
- raskaus ja imetys (ks. myös kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita täytyy neuvoa selkeästi, että hoitoa annetaan **kerran 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 maksatoksisia lääkkeitä, *ellei se ole selvästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulisi välttää tai vähentää huomattavasti (katso kohta 4.5).

##### **Munuaistoiminta**

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

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

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

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

##### **Gastrointestinaalinen toksisuus**

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

##### **Metotreksaatti ja pleuraeffuusio/askites**

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

Pleuraeffuusiot ja askites on tyhjennettävä ennen metotreksaattihoidon aloittamista. Insuliinilla hoidettavaa diabetesta sairastavien potilaiden ja potilaiden, joilla on keuhkojen toimintahäiriötä, 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 metotreksaattihoidoa saavien potilaiden rokottamista elävällä rokotteella tulisi välttää. Metotreksaattihoidoa 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 selvítettävä kliinisten tutkimusten ja laboratoriotutkimusten avulla. Metotreksaattihoido 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 oleet täysin paranevia, ja niitä on raportoitu esiintyvän kaikilla annoksilla (mukaan lukien pienet annokset, 7,5 mg/viikossa).

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

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

### **Ihotoksisuus**

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

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

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

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

### **Käyttö iäkkäille**

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

### **Pediatriset potilaat**

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

### **Metotreksaatti ja hedelmällisyys**

Metotreksaatin on raportoitu aiheuttavan ihmisillä hedelmällisyshäiriöitä, oligospermiaa, kuukautishäiriöitä ja amenorreaa hoidon aikana ja jonkin aikaa sen päätyttyä. Metotreksaatti aiheuttaa ihmisillä myös embryotoksisuutta, keskenmenoja ja sikiövaurioita. Mahdollisista lisääntymiseen kohdistuvista riskeistä on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien nais- ja miespotilaiden kanssa (ks. kohta 4.6).

### **Suosittelvat tutkimukset ja turvatoimenpiteet:**

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

#### Ennen metotreksaattihoidon aloittamista:

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

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

Tarkkailun tihentämistä tulee harkita myös, kun annosta suurennetaan tai aineen pitoisuudet kasvavat (esimerkiksi elimistön kuivumisen tai metotreksaatin toksisuuden lisääntymisen vuoksi).

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

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

Entsyymien seuranta ei riitä morfologisesti havaittavan maksatoksisuuden ennustamiseen luotettavasti, eli myös silloin kun transaminaasit ovat normaalirajoissa, vain histologisesti havaittavaa maksafibroosia tai harvemmin myös maksakirroosia voi esiintyä. Jos maksaentsyymiarvot pysyvät kohonneina, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä uudelleen. Katso psoriaasin vaikeimpien muotojen yhteydessä myös kohta 6, ”Maksabiopsia”.

#### 4. Munuaisten toiminnan / seerumin kreatiniiniarvojen seuranta

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

Jos munuaisten toiminta on vain juuri riittävällä tasolla (esim. korkean iän vuoksi), tarvitaan tiheämpää ja tarkempaa 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 hematopieettisia häiriöitä.

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

#### 6. Maksabiopsia

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

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

■

#### **Huomautuksia**

Koska vaikeat tai jopa kuolemaan johtavat toksiset reaktiot ovat mahdollisia, lääkärin tulee kertoa potilaille tarkasti hoitoon liittyvistä riskeistä (myös toksisuuden varhaisista oireista ja löydöksistä) ja suositteluista turvatoimenpiteistä. Heille on kerrottava, että lääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä, jos myrkytysoireita ilmenee, ja että myrkytysoireita on tarkkailtava jatkuvasti (mukaan lukien säännölliset laboratoriotutkimukset).

Annoksiin, jotka ylittävät 20 mg/viikko, voi liittyä merkittävästi lisääntynyttä toksisuutta, erityisesti luuydinsuppressiota.

#### **Erityishuomautus**

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

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Protonipumpun estäjien (omepratsoli, pantopratsoli, lansopratsoli) samanaikainen anto voi viivästyttää tai estää metotreksaatin eliminaatiota munuaisissa ja nostaa metotreksaatin pitoisuutta plasmassa sekä aiheuttaa metotreksaattitoksisuuden 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) käytettäviä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksatoksisuuden lisääntymisen varalta. Alkoholin käyttöä tulee välttää Ebetrex-hoidon aikana.

Salisylaatit, fenylibutatsoni, 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 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 adenosinireseptoreissa.

Metotreksaatin ja leflunomidin yhteiskäyttö saattaa lisätä pansytopeniaa.

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

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



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

### Ehkäisy miehillä ja naisilla

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

On syytä huomata, että optimaalista aikaa jommankumman partnerin metotreksaattihoidon päättymisestä raskauden alkamiseen ei tunneta. Kirjallisuudessa julkaistut suositukset vaihtelevat 3 kuukaudesta 1 vuoteen.

### 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

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.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 aloittaminen uudelleen varoen ja sen välttämättömyys tulee tarkkaan harkita ja mahdollisten toksisten vaikutusten uudelleen ilmaantumiseen tulee olla entistä varautuneempi.

Taulukon haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lisätiedot on annettu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Infektiot</b>			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.
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			Yksittäisiä lymfoomatapauksia <sup>1</sup> .			
<b>Veri ja imukudos</b>		Leukosytopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia, agranulosytoosi, hematopoieettiset häiriöt.	Megaloblastinen anemia	Vaikeat lyuydindepresiovaiheet, aplastinen anemia.	Lymfadenopatia, lymfoproliferatiiviset häiriöt (osittain reversiibelit), eosinofilia ja neutropenia <sup>2</sup> .
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Vaikeat allergiset reaktiot, myös anafylaktinen		Hypogammaglobulinemia	Immunosuppressio, kuume <sup>3</sup> , allerginen vaskuliitti

			sokki			
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Diabetes mellitus			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Masennus	Mielialan vaihtelut, ohimenevät aistihäiriöt		
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, väsymys, uneliaisuus, parestesia	Hemipareesi, kiertoaiheisuus, sekavuus, kouristuskohtaukset, leukoencefalopatia/enkefalopatia (parenteraalisessa aineenvaihdunnassa)	Halvaus, puhehäiriöt, mukautuksen dysartria ja afasia	Kipu, lihasheikkous raajoissa, makuaistin muutokset (metallin maku), akuutti aseptinen meningiitti ja meningismi (halvaus, oksentelu)	
<b>Silmät</b>				Vakavat näön häiriöt (näkökyvyn sumentuminen tai hämärtyminen), etiologialtaan tuntematon vakava dysopia	Konjunktiviitti	
<b>Sydän</b>				Hypotensio	Perikardiitti, perikardiumeffuusio, perikardiumtamponaatio	
<b>Verisuonisto</b>			Vaskuliitti (vaikeana toksisena oireena)	Tromboemboliset tapahtumat <sup>4</sup>		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Interstitiaalialveoliitista/pneumoniitista johtuvat keuhkokomplikaatiot ja niihin liittyvät kuolemat <sup>5</sup>	Keuhkofibroosi, pleuraeffuusio	Faryngiitti, apneahengityslama, keuhkoastman kaltaiset oireet, kuten yskä, hengenahdistus ja keuhkofunktiotestien patologiset löydökset	Pneumocystis carinii - keuhkokuume -pneumonia ja muut keuhkoinfektioita, keuhkohtaumat, astma. Pleuraeffuusio	Keuhkojen alveolaarinen verenvuoto

<b>Ruoansulatuselimistö<sup>6</sup></b>	Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suun ja nielun limakalvojen inflammaatio ja haavaumat <sup>7</sup>	Ripuli <sup>7</sup>	Maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot, haimatulehdus	Enteriitti, veriripuli, ientulehdus, malabsorptio	Verioksenus, toksinen megakoolon	Ei-infektioosi vatsakalvotulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksaentsyymiarvojen suureneminen (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).		Maksaa rasvoittavan fibroosin ja kirroosin kehittyminen <sup>8</sup> ; 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
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Eksanteema, eryteema, kutina	Urtikaria, valoherkkyys, ihon pigmentaation lisääntyminen, hiustenlähtö, noduloosi, kipeät psorileesiot, (UV-säteily voi pahentaa psorileesioita samanaikaisesti metotreksaattihoidon aikana; katso myös kohta 4.4) vaikeat toksiset reaktiot: vaskuliitti, herpes	Kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, kynsien irtoaminen, akne, petekia, ekkymoosit, erythema multiforme, punoittava ihottuma.	Akuutti kynsivallin tulehdus, furunkuloosi, teleangiektasiat, hikirauhastulehdus.	Hidastunut haavojen paraneminen

			kaltainen ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, (Lyellin oireyhtymä)			
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Nivelipu, lihaskipu, osteoporoosi	Rasitusmurtuma		
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsarakon inflammaatio ja haavauma (joihin mahdollisesti liittyy myös hematuriaa), dysuria.	Munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaus, anuria, veren runsastyyppisyys	Proteinuria	
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			Sikiön epämuodostumat	Keskenmeno	Sikiökuolema	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Vaginatulehdus ja -haavaumat	Oligospermia, kuukautishäiriöt, jotka kuitenkin poistuvat hoidon päätyttyä	Oogeneesin, spermatogeenin häiriöt, libidon väheneminen, impotenssi, vaginaerite, hedelmättömyys	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Lihakseen annetun metotreksaatin käytön jälkeen voi esiintyä paikallisia haittavaikutuksia (polttelun tunne) tai kudolvauriot (steriili abskessi, rasvakudokse		Kuume	

			n tuhoutuminen ) injektiopaikas sa.			
<b>Sukupuolie limet ja rinnat</b>			Emättimen inflammaatio ja haavaumat.	Oligospermi a, kuukautishäi riöt	Libidon heikkeneminen , impotenssi, emätinerite, hedelmättömy ys, gynekomastia.	

<sup>1</sup> Kumoutuivat useissa tapauksissa metotreksaattihoidon lopettamisen jälkeen.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Selvitettävä, onko kyseessä bakteeri- tai mykoottinen septikemia!

<sup>4</sup> Mukaan lukien valtimo- ja, aivoverisuonitukos, laskimontukotulehdus, syvä laskimotukos, verkkokalvon laskimotukos, keuhkoembolia.

<sup>5</sup> Riippumattomia metotreksaattiannoksesta ja hoidon kestosta.

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

<sup>7</sup> Erityisesti ensimmäisten 24–48 tunnin jälkeen Ebetrexin annosta.

<sup>8</sup> Ilmenee usein vaikka potilaan tilaa tarkkailtaisiin tiheään, normaalit maksaentsyymi-arvot.

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

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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

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

## 4.9 Yliannostus

### a) Yliannostuksen oireet

Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset osoittavat, että metotreksaatin yliannostus liittyy yleensä oraaliseen käyttöön, mutta sitä on esiintynyt myös laskimonsisäisen tai lihaksensisäisen käytön yhteydessä. Oraalista yliannostusta koskevissa ilmoituksissa on ollut kyse tapauksista, joissa viikkoannos on vahingossa otettu päivittäin (kerta-annoksena tai useisiin yksittäisiin annoksiin jaettuna). Oraalisen yliannostuksen oireet kohdistuvat pääasiassa hematopoeettiseen 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 B<sub>12</sub>-vitamiiniarvot, sillä foolihappo saattaa peittää B<sub>12</sub>-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 dihydrofolaattireduktaasi ja siten estää DNA-synteesiä. Vielä ei tiedetä, johtuuko metotreksaatin teho psoriaasin, nivelpsoriaasin ja kroonisen nivelreuman hoidossa sen anti-inflammatorisesta vai immunosuppressiivisesta vaikutuksesta ja missä määrin metotreksaatin indusoima solunulkoisen adenosiinipitoisuuden suureneminen tulehdusalueilla lisää näitä vaikutuksia.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta suun kautta annon jälkeen. Kun metotreksaattia annostellaan pieninä annoksina (7,5-80 mg/m<sup>2</sup> 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

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 1, 4, 5, 6, 12 tai 30 esitäytettyä ruiskua, joissa 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 ja 1,5 ml injektioestettä, kertakäyttöiset injektioneulat turvaneulalla tai ilman 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**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.4.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.03.2018