

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebetrex 20 mg/ml, süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 20 mg metotreksaati (21,94 mg dinaatriummetotreksaadina).

Üks süstel 0,375 ml süstelahusega sisaldab 7,5 mg metotreksaati.

Üks süstel 0,5 ml süstelahusega sisaldab 10 mg metotreksaati.

Üks süstel 0,625 ml süstelahusega sisaldab 12,5 mg metotreksaati.

Üks süstel 0,75 ml süstelahusega sisaldab 15 mg metotreksaati.

Üks süstel 0,875 ml süstelahusega sisaldab 17,5 mg metotreksaati.

Üks süstel 1 ml süstelahusega sisaldab 20 mg metotreksaati.

Üks süstel 1,125 ml süstelahusega sisaldab 22,5 mg metotreksaati.

Üks süstel 1,25 ml süstelahusega sisaldab 25 mg metotreksaati.

Üks süstel 1,375 ml süstelahusega sisaldab 27,5 mg metotreksaati.

Üks süstel 1,5 ml süstelahusega sisaldab 30 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 ml süstelahust sisaldab 0,18 mmol/ml naatriumi (4,13 mg/ml naatriumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Läbipaistev, kollane süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Aktiivne reumatoidartriit täiskasvanutel.
- Raske aktiivse juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitilised vormid, mis ei allu ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA).
- Ravile allumatu raskekujuline invaliidistav psoriaas, mis ei allu piisavalt teistele raviviisidele (nt fototeraapia, PUVA-ravi ja retinoidid) ning raske psoriaatiline artriit täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tähtis hoiatus Ebetrex (metotreksaat) annustamise kohta:

Reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi ja psoriaasi raviks tohib Ebetrex (metotreksaat) manustada ainult **üks kord nädalas**. Ebetrex (metotreksaat) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Ebetrex võib määrata ainult metotreksaadi kasutamises kogunud ja metotreksaadiga ravimise riske täielikult mõistev arst.

Ebetrex'i süstitakse üks kord nädalas.

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et seda ravimit manustatakse **ainult üks kord nädalas**.

Soovitav on määrata kindel nädalapäev „süstipäevaks”.

Kui patsient manustab endale metotreksaati ise, tuleb talle õpetada õiget süstimistehnikat. Esimene Ebetrex 20 mg/ml süst tuleb teha vahetu meditsiinilise järelevalve all.

Annus reumatoidartriidiga patsientidel

Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati üks kord nädalas, manustatuna subkutaanselt, intramuskulaarselt või intravenoosselt. Olenevalt haiguse aktiivsusest ja patsiendi taluvusest võib algannust suurendada. Üldjuhul ei tohi nädalane annus ületada 25 mg. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, kaasneb siiski toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon. Ravivastus tekib ligikaudu 4...8 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni.

Annus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriidi vormide korral

Soovitav annus on 10...15 mg kehapinna m² kohta nädalas. Ebapiisava ravivastuse korral võib annust suurendada kuni 20 mg kehapinna m² kohta nädalas. Annuse suurendamisel on näidustatud sagedasem jälgimine.

Kuna lastel ja noorukitel on intravenoosse kasutamise kogemus piiratud, siis parenteraalne manustamine hõlmab subkutaanset ja intramuskulaarset manustamist.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid peaksid saama ravi reumatoloogia osakonnas, mis on spetsialiseerunud laste/noorukite ravile.

Lastel vanuses alla 3 aasta ei soovitata kasutada ebapiisavate andmete tõttu ohutuse ja efektiivsuse kohta selles populatsioonis.

Annus psoriasis vulgaris'e raskete vormidega ja psoriaatilise artriidiga patsientidel

Üks nädal enne ravi alustamist on soovitatav manustada parenteraalselt prooviannus 5...10 mg, et teha kindlaks idiosünkraatilised kõrvaltoimed. Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati üks kord nädalas, manustatuna subkutaanselt, intramuskulaarselt või intravenoosselt. Annust tuleb vajadusel järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada metotreksaadi maksimumannust 25 mg nädalas. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas võib kaasnedes märkimisväärne toksilisuse tõus, eriti luuüdi supressioon. Ravivastus tekib tavaliselt ligikaudu 2...6 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni. Annust võib suurendada vastavalt vajadusele, kuid ei tohi ületada maksimaalset soovitatud annust nädalas, mis on 25 mg. Kliiniliselt põhjendatud üksikjuhtudel võib annus suurem olla, kuid metotreksaadi maksimaalne annus nädalas ei tohi ületada 30 mg, sest toksilisus suureneb märkimisväärselt.

Neeru- ja maksakahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel peab Ebetrex'i kasutama ettevaatlikult. Annust tuleb kohandada järgmiselt:

% annusest, mida tuleb manustada

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus
> 50	100%
20...50	50%
< 20	Ebetrex'i ei tohi kasutada.

Olulise maksahaigusega patsientidele või seda varem põdenutele, eriti alkoholist tingituna, tohib metotreksaati manustada äärmise ettevaatusega või üldse mitte. Kui bilirubiini sisaldus on >5 mg/dl (85,5 mikromooli/l), on metotreksaat vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad

Peab kaaluma annuse vähendamist alanenud maksa- ja neerutalitluse tõttu ning madalama folaadireservi tõttu vanuse tõustes.

Kasutamine kolmanda jaotusruumiga (pleuraefusioon, astsiit) patsientidel

Patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum, võib metotreksaadi poolväärtusaeg olla normist 4 korda pikem, mistõttu võib osutada vajalikuks metotreksaadi annust vähendada või mõnikord manustamine katkestada (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

Ravi kestus ja manustamisviis

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ebetrex'i süstelahust võib manustada intramuskulaarselt, intravenoosselt või subkutaanselt (lastele ja noorukitele ainult subkutaanselt või intramuskulaarselt).

Täiskasvanutele manustatakse ravim intravenoosselt boolussüstina.

Vaata ka lõik 6.6.

Ravi kestuse määrab arst.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida.

Kasutada tohib ainult läbipaistvat, praktiliselt osakestevaba lahust.

Tuleb vältida naha ja limaskestade mistahes kontakti metotreksaadiga. Kokkupuute korral tuleb kahjustatud ala koheselt loputada rohke veega. Vt lõik 6.6.

Reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, raske *psoriasis vulgaris*'e ja psoriaatilise artriidi ravi Ebetrexiga on pikaajaline.

Reumatoidartriit

Ravivastus tekib ligikaudu 4...8 nädala pärast. Pärast ravi katkestamist võivad sümptomid uuesti tekkida.

Psoriasis vulgaris'e rasked vormid ja psoriaatiline artriit

Ravivastus tekib ligikaudu 2...6 nädala pärast. Sõltuvalt kliinilisest seisundist ja laboratoorsete näitude muutustest jätkatakse ravi või mitte.

Märkus:

Metotreksaadi varieeruva biosaadavuse tõttu suukaudsel manustamisel võib üleminekul suukaudselt manustamiselt parenteraalsele manustamisele osutada vajalikuks annuse vähendamine.

Võib kaaluda foolhappe või foliinhappe täiendavat manustamist vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

4.3 Vastunäidustused

Ebetrex on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus metotreksaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- raske maksakahjustus, kui seerumi bilirubiinisaldus on > 5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l) (vt ka lõik 4.2);
- alkoholi kuritarvitamine;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või kui seerumi kreatiniini väärtused on üle 2 mg/dl (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4);
- ravieelne vere düskraasia, nt luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või väljendunud aneemia;
- immuunpuudulikkus;
- tõsised, ägedad või kroonilised infektsioonid, nt tuberkuloos ja HIV;
- stomatiit, suuõõne haavandid ja äge seedetrakti haavand;
- rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6);
- samaaegne vaksineerimine elusvaktsiinidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb selgelt teavitada, et ravimit manustatakse **üks kord nädalas** ja mitte iga päev. Ebaõige metotreksaadi kasutamine võib põhjustada raskeid, sh potentsiaalselt surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Tervishoiutöötajaid ja patsiente tuleb selgelt juhendada. Eelkõige on teatatud surmaga lõppenud juhtudest just eakatel patsientidel, kui nädala annus on **ekstlikult manustatud ööpäevase annusena**.

Tingituna võimalikust toksilisest toimest maksale, ei tohi ravi ajal metotreksaadiga patsiendile manustada teisi hepatotoksilisi ravimeid, *välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik*, samuti tuleb vältida alkoholi tarvitamist või seda oluliselt vähendada (vt lõik 4.5).

Neerufunktsioon

Riskitegurite olemasolul, näiteks neerufunktsiooni kahjustuse ilmnemisel (seda ka juhul, kui see on piiripealne), ei ole mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegne kasutamine soovitatav (suurenenud toksilisuse võimaluse tõttu).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal metotreksaadiga olla väga ettevaatlik ning metotreksaadi aeglustunud eritumise tõttu kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2).

Kuna metotreksaat eritub peamiselt neerude kaudu, võib neerufunktsiooni kahjustuse korral eeldada suuremaid plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, näiteks neerufunktsiooni kahjustusest neerupuudulikkuseni. Samaaegsel manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, sealhulgas surmajuhtudest.

Ravi korral metotreksaadiga võib ilmned neerufunktsiooni halvenemine, millega kaasneb teatud laboratoorsete parameetrite (seerumi kreatiniini-, urea- ja kusihappesisaldus) väärtuste suurenemine.

Gastrointestinaalne toksilisus

Haigusseisundid, mille korral esineb dehüdratsioon (oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit), võivad samuti suurendada metotreksaadi toksilisust tingituna selle suuremast sisaldusest vereplasmas. Sellistel juhtudel tuleb metotreksaadi kasutamine kuni vastavate sümptomite möödumiseni lõpetada.

Metotreksaat ja pleuraefusioon/astsiit

Patsientidel, kellel on tegemist vedeliku patoloogilise kogunemisega kehaõntesse (nn kolmandasse vedelikuruumi), näiteks astsiidi või pleuraefusiooni korral, on metotreksaadi eritumisaeg vereplasmast pikenenud, mis võib kaasa tuua ootamatu toksilisuse.

Enne ravi alustamist metotreksaadiga tuleb pleuraefusioon ja astsiit drenida.

Eriti ettevaatlik tuleb olla insuliinsõltuva diabeediga patsientide ravimisel, samuti kopsufunktsiooni halvenemisega patsientide puhul.

Infektsioonid või immunoloogilised seisundid

Arvestades metotreksaadi võimalikku toimet immuunsüsteemile, võib metotreksaat vähendada vaksineerimiste efektiivsust ja põhjustada immuunreaktsioonide hindamiseks kasutatavate testide valesid tulemusi.

Seetõttu tuleb metotreksaadiga ravi saavatel patsientidel vältida vaksineerimist elusvaktsiinidega. Metotreksaadiga ravi saavate patsientide rõugetevastase vaksineerimise järel on teatatud dissemineerunud lehmarõugete infektsioonist.

Metotreksaat on põhjustanud B-hepatiidi infektsiooni reaktiveerumist või C-hepatiidi infektsiooni süvenemist, kusjuures mõnedel juhtudel on see lõppenud surmaga. Mõned B-hepatiidi reaktiveerumise juhud tekkisid pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga. Et kliiniliselt hinnata olemasolevat makshaigust B-hepatiidi või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel, tuleb teha vastavad kliinilised ja laboratoorsed testid. Nende tulemuste põhjal võib ravi metotreksaadiga olla mõnede patsientidele sobimatu.

Inaktiivse kroonilise infektsiooni korral, nagu vöötohatis või tuberkuloos, tuleb nende võimalikku aktiveerumist silmas pidades olla eriti ettevaatlik.

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid, sealhulgas *Pneumocystis carinii* pneumoonia, mis võib lõppeda surmaga.

Pulmonaalne toksilisus

Ravi ajal metotreksaadiga tekkivad kopsudega seotud tüsistused, näiteks pleuraefusioon, alveoliit või pneumoniit, mille sümptomiteks võivad olla üldine halb enesetunne, kuiv ärritusköha, hingeldus (kuni hingelduseni rahuolekus), köha, valu rindkeres, palavik, hüpokseemia ja infiltraadid rindkere röntgeniuringul, võivad viidata võimalikule ohtlikule kahjustusele ja lõppeda surmaga.

Metotreksaadi põhjustatud kopsuhaigus, näiteks pneumoniit, võib äkki tekkida igal ajal ravi vältel ja see ei taandunud alati täielikult. Samuti on sellest teatatud igasuguste annuste korral, sealhulgas ka väikeste annuste kasutamisel (7,5 mg nädalas).

Kui kahtlustatakse eelpool mainitud tüsistusi, tuleb ravi metotreksaadiga kohe lõpetada ning läbi viia diferentsiaaldiagnostika infektsioonidest (sealhulgas pneumoonia).

Peale selle on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud ka vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.

Toksilisus nahale

On täheldatud raskeid, mõnedel juhtudel surmaga lõppenud allergilisi nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom).

Kiiritusest tingitud dermatiit ja päikesepõletus võivad ravi ajal metotreksaadiga uuesti avalduda (nn kiirituse taastumise reaktsioon). UV-kiirguse ja metotreksaadi samaaegse manustamise mõjul võivad psoriaasikahjustused ägeneda.

Patsientidel, keda ravitakse metotreksaadi väikeste annustega, võib mõningatel juhtudel tekkida pahaloomuline lümfoom, mis mõnedel juhtudel taandareneb pärast ravi lõpetamist metotreksaadiga. Kui lümfoom iseenesest ei taandarene, tuleb alustada tsütotoksilist ravi. Siiski ei leitud hiljuti läbi viidud uuringus metotreksaadiga ravi saavatel haigetel lümfoomide esinemissageduse suurenemist.

Metotreksaadi intravenoosne manustamine võib põhjustada ägeda entsefaliidi (ajupõletik) ja ägeda entsefalopaatia (ebanormaalne ajutalitlus), mis võib lõppeda surmaga.

Kasutamine eakatel

Eelkõige on teatatud surmaga lõppenud juhtudest just eakatel patsientidel, kui nädala annus on ekslikult manustatud ööpäevase annusena. Samuti tuleb eakaid patsiente sageli jälgida toksilisuse varaste nähtude suhtes. Metotreksaadi annust tuleb vähendada kõrgema vanuse ja halvenenud maksa- ja neerufunktsiooni tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel ja noorukitel võib ravi metotreksaadiga alustada ja seda peab jälgima vaid spetsialist, kellel on piisav kogemus vastava haiguse diagnoosimisel ja ravimisel.

Fertiilsus ja reproduktioon

Fertiilsus

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist oligospermiat, menstruatsioonihäireid ja amenorröad ning vähendab viljakust, kahjustades manustamisperioodi ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Ravi lõpetamisel need toimed arvatavasti taanduvad.

Teratogeensus – risk reproduktiivsusele

Metotreksaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb rasestumisvõimeliste naispatsientidega arutada võimalikke riske seoses toimega reproduktiivsusele, raseduse katkemisega ja kaasasündinud väärarengutega (vt lõik 4.6). Enne ravi alustamist Ebetrex'iga tuleb kinnitada raseduse puudumine. Suguküpses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Nõuanded meeste raseduse vältimiseks on lõigus 4.6.

Soovitavad uuringud ja ohutusmeetmed

Patsiente tuleb ravi ajal metotreksaadiga hoolikalt jälgida, et toksilisuse sümptomid võimalikult varakult avastada.

Enne ravi alustamist:

- täielik vereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga;
- maksaensüümid (ALT [GPT), AST [GOT]), bilirubiin;
- seerumi albumiin
- rindkere röntgenuuring (vajaduse korral);
- neerufunktsiooni analüüsid (vajadusel koos kreatiini kliirensi määramisega);
- hepatiidi seroloogia (A, B, C);
- vajaduse korral tuleb välistada tuberkuloos.

Ravi ajal (esimesel kahel nädalal üks kord nädalas, järgneval kuul iga kahe nädala järel; edaspidi sõltuvalt leukotsüütide arvust ja patsiendi seisundi stabiilsusest vähemalt üks kord kuus järgneva kuue kuu jooksul ja pärast iga kolme kuu järel):

Annuse suurendamisel või kui metotreksaadisisaldus vereplasmas on suurenenud (näiteks tingituna dehüdratsioonist, metotreksaadi suurenenud toksilisuse korral) tuleb kaaluda ka jälgimissageduse suurendamist.

1. Suu ja neelupiirkonna jälgimine limaskesta muutuste suhtes.
2. Täielik vereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga.
3. Maksaensüümide sisalduse jälgimine vereseerumis.
13...20 % patsientidest on olnud transaminaaside aktiivsuse ajutist suurenemist kaks kuni kolm korda üle normväärtuse. Raske maksakahjustuse näitajateks võivad olla püsivad maksaensüümide normist kõrvalekaldeid ja/või albumiinisalduse langus vereseerumis.

Ensüümdiagnostika ei võimalda usaldusväärselt hinnata morfoloogilise maksakahjustuse teket, nt isegi transaminaaside normväärtuse korral võib olla tegemist ainult histoloogiliselt tuvastatava maksafibroosi või harvem ka maksatsirroosiga. Kui maksaensüümide sisalduse suurenemine püsib, tuleb kaaluda metotreksaadi annuse vähendamist või ravi ajutist katkestamist. Psoriaasi kõige raskemate vormide kohta vt ka lõik 6 „Maksabiopsia“.

4. Neerufunktsiooni jälgimine/vereseerumi kreatiniinisalduse jälgimine
Kui seerumi kreatiniinisaldus on suurenenud, tuleb metotreksaadi annust vähendada. Kui seerumi kreatiniinisaldus on üle 2 mg/dl, ei tohi metotreksaati manustada.

Piiripealse neerufunktsiooni korral (näiteks kõrge vanusega patsientidel) tuleb haiget sagedamini (ja hoolikamalt) jälgida. See kehtib eriti juhul, kui koos metotreksaadiga manustatakse ravimeid, mis mõjutavad metotreksaadi eritumist, põhjustavad nefrotoksilisust (näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained) või võivad põhjustada vereloomehäireid.

5. Patsiendi küsitlemine võimaliku kopsufunktsiooni halvenemise suhtes ja vajaduse korral kopsufunktsiooni testide läbiviimine.
6. Maksabiopsia

Kasutamisel reumatoloogiliste näidustuste korral puuduvad tõendid, mis toetavad maksabiopsia kasutamist hepatotoksilisuse jälgimiseks. Maksabiopsia vajalikkus psoriaasiga patsientidel enne ravi ja ravi ajal on vaieldav. Et selgitada, kas korduvad maksaensüümide testid või tüüp III kollageeni propeptiidi määramine aitab tuvastada hepatotoksilisust piisavalt, on vaja teha lisauuringuid. See hinnang peaks eristama riskiteguriteta patsiente patsientidest, kellel esinevad riskitegurid, nt eelnev liigne alkoholi tarbimine, püsiv maksaensüümide sisalduse suurenemine, maksahaigus anamneesis, perekondlik pärilik maksakahjustus, suhkurtõbi, rasvumine ja eelnev kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või kemikaalidega ning metotreksaadi pikaajaline ravi või 1,5 g või suuremate kumulatiivsete annuste kasutamine.

Püsiva maksaensüümide sisalduse suurenemise korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Märkused

Raskete või isegi surmaga lõppevate toksiliste reaktsioonide võimaluse tõttu peab arst patsienti põhjalikult teavitama kõikidest kaasnevatest ohtudest (sh toksilisuse varased nähud ja sümptomid) ja soovitatavatest ohutusmeetmetest. Patsiente tuleb teavitada vajadusest kohe arstiga konsulteerida, kui tekivad intoksikatsiooni sümptomid, samuti intoksikatsiooni sümptomite edasisest jälgimisvajadusest (sh regulaarsed laboratoorsed analüüsid).

Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, võib kaasneda märkimisväärne toksilisuse suurenemine, eriti luuüdi supressioon.

Erimärkus

Metotreksaadi kokkupuudet naha ja limaskestadega tuleb vältida. Kokkupuute korral tuleb vastavat kohta loputada rohke veega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Loomkatsetes on mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh salitsüülhape, põhjustanud metotreksaadi tubulaarse sekretsiooni vähenemist ja sellega seonduvat toksilisuse tõusu. Vaatamata sellele ei täheldatud kõrvaltoimete lisandumist kliinilistes uuringutes, milles reumatoidartriidiga patsientidele manustati kaasuva ravina MSPVA-sid ja salitsüülhapet. Reumatoidartriidi ravi selliste ravimitega võib madalaannuselise ravi ajal metotreksaadiga jätkata, kuid ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Prootonpumba inhibiitorite (omeprasool, pantoprasool, lansoprasool) samaaegne manustamine võib aeglustada või pärssida metotreksaadi eritumist neerude kaudu ja põhjustada metotreksaadi sisalduse suurenemist vereplasmas, millele kaasnevad metotreksaadi toksilisuse kliinilised nähud ja sümptomid. Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Metotreksaadi hepatotoksilise toime tõenäosus suureneb regulaarsel alkoholi tarvitamisel ja teiste hepatotoksiliste ravimite kaasaval manustamisel.

Patsiente, kes ravi ajal metotreksaadiga võtavad samaaegselt teisi potentsiaalselt hepatotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid, asatiopriin, sulfasalasiin ja retinoidid), peab hoolikalt jälgima võimaliku suurenenud hepatotoksilisuse tõttu. Ravi ajal Ebetrexiga ei tohi alkoholi tarbida.

Salitsülaadid, fenüülbutasoon, fenütoiin, barbituraadid, trankvillisaatorid, suukaudsed kontratseptiivid, tetratsükliinid, amidopüriini derivaadid, sulfoonamiidid ja p-aminobensoehape tõrjuvad metotreksaadi välja sidemest seerumi albumiiniga, mistõttu suureneb biosaadavus (kaudne annuse suurenemine).

Probenetsiid ja nõrgad orgaanilised happed võivad vähendada metotreksaadi tubulaarset eliminatsiooni ning põhjustada annuse kaudset suurenemist.

Antibiootikumid, näiteks penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid ja tsefalotiin, võivad üksikjuhtudel vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit; seega võib metotreksaadi sisaldus seerumis suureneeda, millega võib kaasneha hematoloogilise ja gastrointestinaalse toksilisuse avaldumine.

Tsiprofloksatsiin vähendab metotreksaadi tubulaarset renaalset sekretsiooni. Metotreksaadi kasutamisel koos antud ravimiga tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Suukaudsed antibiootikumid nt tetratsükliinid, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid võivad vähendada metotreksaadi imendumist või mõjutada enterohepaatilist tsirkulatsiooni soole mikrofloora inhibeerimise või bakteriaalse metabolismi allasurumise teel.

Eelneva või kaasuva ravi korral ainetega, mis võivad kõrvaltoimena kahjustada luuüdi (nt sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin), peab arvestama väljendunud hematopoeetiliste häirete ohuga.

Folaadipuudust põhjustavate ravimite (nt sulfoonamiidid, trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegne manustamine võib suurendada metotreksaadi toksilisust. Seetõttu peab foolhappepuudusega patsientidega olema eriti ettevaatlik.

Teisalt võivad samaaegselt manustatud foliinhapet sisaldavad ravimid või vitamiinipreparaadid, mis sisaldavad foolhapet või nende derivaate, mõjutada metotreksaadi efektiivsust.

Ebetrex'i manustamisel koos teiste reumavastaste ainetega (nt kullaühendid, penitsillamiin, hüdroksüklorokiin, sulfasalasiin, asatiopriin, tsüklosporiin) ei ole metotreksaadi toksilisuse tõus üldiselt ootuspärane.

Kuigi metotreksaadi kasutamine koos sulfasalasiiniga võib suurendada metotreksaadi efektiivsust seoses sulfasalasiinist tingitud foolhappe sünteesi pärssimisega, millega võib kaasneha kõrvaltoimete ohu suurenemine, on seda täheldatud üksnes üksikutel patsientidel mitmetes uuringutes.

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit. Seetõttu tuleb samaaegsel ravil metotreksaadiga kontrollida teofüllüüni sisaldust veres.

Ravi ajal metotreksaadiga peab vältima kofeiini või teofüllüüni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad karastusjookid, must tee) rohket tarbimist, sest metotreksaadi efektiivsus võib langeda, tingituna metotreksaadi ja metüülksantiini võimalikust koostoimest adenosinretseptoritel.

Kombinatsioonravi metotreksaadi ja leflunomiidiga võib suurendada pantsütopeeniat ohtu. Metotreksaat kutsus esile merkaptopuriinide sisalduse tõusu vereplasmas. Seetõttu võib samaaegse ravi korral osutada vajalikuks annuse kohandamine.

Dilämmastikoksiidi kasutamine tugevdab metotreksaadi toimet folaadi metabolismile, suurendades omakorda toksilisuse, näiteks raske prognoosimatu müelosupressiooni ja stomatiidi riski. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb vältida metotreksaadi ja dilämmastikoksiidi samaaegset kasutamist.

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tekib rasedus, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut.

Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisust, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades

teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärarenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südame-veresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärarengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasisese kasvupeetuse ja kaasasündinud väärarengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

- Iseeneslik abort tekkis 42,5%-l naistest, kes kasutasid raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati ning 22,5%-l naistest, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaati.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6%-l elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes 4%-ga elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaati.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärarengute riski.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad metotreksaadi ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärarengute riskist ja usaldusväärsete meetoditega, näiteks rasedustesti abil, tuleb välistada rasedus. Ravi ajal tuleb rasedustesti vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastast meetodit ei ole mõnda aega kasutatud) korrata. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses raseduse vältimise ja planeerimisega.

Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas metotreksaat satub seemnerakkudesse. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi genotoksilist toimet ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud väikeses annuses metotreksaati (vähem kui 30 mg nädalas), väärarengute või raseduse katkemise risk suurem. Suuremate annuste kasutamise kohta ei ole piisavalt andmeid, et hinnata väärarengute või raseduse katkemise riski pärast meespartneri kokkupuudet.

Ettevaatusabinõuna on seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel soovitatav kasutada ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi metotreksaadi ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

Imetamine

Metotreksaat imendub rinnapiima ja võib põhjustada toksilisuse nähte imikul, ravi on vastunäidustatud imetamisperioodil (vt lõik 4.3). Kui ravi on vajalik imetamisperioodil, tuleb imetamine lõpetada enne ravi algust.

Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruaaltsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel kõnealused toimed pärast ravi lõpetamist taandusid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida sellised kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, nagu näiteks väsimus ja vertiigo, võib üksikutel juhtudel olla häiritud autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võime (vt lõik 4.8). See kehtib eriti koostoimes alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sõltuvad Ebetrex'i annuse suurusest ja manustamissagedusest. Rasked kõrvaltoimed võivad esineda isegi väikeste annuste korral, mistõttu on hädavajalik, et arst jälgib patsienti regulaarselt lühikeste intervallidega.

Enamik kõrvaltoimeid on pöörduvad, avastatuna varakult. Kõrvaltoime tekkides tuleb vähendada annust või ravi katkestada ning tarvitusele võtta vastavad meetmed (vt lõik 4.9). Ravi taasalustamisel metotreksaadiga peab olema ettevaatlik, kaaludes hoolikalt ravi vajalikkust ja suurema valvsusega toksilisuse võimaliku taastekke suhtes.

Kõrvaltoimed on määratletud esinemissageduse alusel alljärgnevalt:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täiendavad üksikasjad on esitatud järgnevas tabelis. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgmised kõrvaltoimed võivad tekkida:

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Vöötohatis	Sepsis	<i>Herpes simplex</i> , hepatiit	Oportunistlikud infektsioonid (võivad mõnel juhul lõppeda surmaga), surmaga lõppenud sepsis, histoplasmoos, krüptokokkide põhjustatud mükoos ja nokardioos, dissemineerunud <i>herpes simplex</i> , tsütomegaloviiruse põhjustatud infektsioonid, sh pneumoonia, B-hepatiidi infektsiooni reaktiveerumine ja C-hepatiidi infektsiooni halvenemine
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)			Lümfoomi üksikjuhud ¹			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia	Pantsütopeenia, agranulotsütoos, hemato-poeetilised häired	Megaloblastiline aneemia	Luuüdi pärssimise rasked juhud, aplastiline aneemia, lümfoproliferaatiivsed häired (vt allpool „kirjeldus“)	Lümfadenopaatia, eosinofiilia ja neutropeenia ²
Immuunsüsteemi häired			Rasked allergilised reaktsioonid		Hüpagammaglobulineemia	Immuno-supressioon, palavik ³ ,

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
			kuni anafülaktilise šokini			allergiline vaskuliit
Ainevahetus- ja toitumishäired			Diabeet			
Psühhiaatrilised häired			Depressioon	Meeleolu muutused, mööduva iseloomuga tajumishäired		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, väsimus, uimasus, paresteesia	Hemiparees, vertiigo, segasus, krambid, leukoentsefalopaatia/ entsefalopaatia (parenteraalse manustamise korral)	Parees, kõnehäired, sh düsartria ja afaasia	Valu, müasteenia jäsemetes, düsgeusia (metallimaitse), äge aseptiline meningiit, meningism (paralüüs, oksendamine), paresteesia/ hüpesteesia	
Silma kahjustused				Raskekujulised nägemishäired (ähmane või udune nägemine), teadmata etioloogiaga raske düsoopia	Konjunktiviit	
Südame häired				Hüpotensioon	Perikardiit, perikardi efusioon, perikardi tamponaad	
Vaskulaarsed häired			Vaskuliit (raske toksilise sümptomina)	Tromboemboolia juhud ⁴		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsutüüstused tingituna interstitsiaalsest alveoliidist/ pneumooniast ning sellega seotud surm ⁵	Kopsufibroos, pleuraefusioon	Fartüingiit, hingamis-seiskus	<i>Pneumocystis carinii</i> pneumoonia, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, bronhiaalastma	Kopsualveoolide verejooks
Seedetrakti häired ⁶	Söögiisu kaotus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, suu ja neelu limaskestade põletik ja haavandid ⁷	Diarröa ⁷	Seedetrakti haavandid ja verejooks, pankreatiit	Enteriit, meleena, gingiviit	Veriokse	Mitteinfektsioosne peritoniit
Maksa ja sapiteede	Maksaensüümide		Rasvmaks, fibroos ja	Äge hepatiit ja hepato-	Äge maksanekroos	Maksapuudulikkus

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
häired	aktiivsuse tõus [ALAT (GPT), ASAT (GOT), aluseline fosfaataas ja bilirubiin]		tsirroos ⁸ , albumiini sisalduse langus seerumis	toksilisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Eksanteem, erüteem, sügelus	Urtikaaria, valgustundlikkus, väljendunud nahapigmentatsioon, juuste väljalangemine, noduloos, valulikkus psoriaatilise kahjustuse kohal, rasked toksilisuse reaktsioonid: herpesetaoline nahalööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)	Küünte pigmentatsiooni suurenemine, onühholüüs, akne, petehhiad, ekhümoosid, multiformne erüteem, naha erütematoosne lööve	Äge paronühhia, furunkuloos, teleangi-ektaasia	Haavade häirunud paranemine, naha eksfoliatsioon/eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Artralgia, müalgia, osteoporoos	Stress-luumurd		Lõualuu osteonekroos (lümfoliferatiivsete häiretega kaasnev)
Neerude ja kuseteede häired			Kusepõie põletik ja haavandid (võimalik koos hematuuriaga), düsuuria	Asoteemia	Proteinuuria	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			Loote väärarengud	Abort	Loote surm	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Tupepõletik ja haavandid	Oligospermia, menstruatsioonihäired, mis ravi lõpetamisel taandarenevad	Ovogeneesi häire, spermatogeneesi häire, libiido langus, impotentsus, tupevoolus, viljatus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Metotreksaadi intramuskulaarse manustamise järgselt võivad süstekohal esineda paiksed reaktsioonid		Palavik ⁹	Süstekoha nekroos, turse

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
			(põletustunne) või kahjustused (steriilse abstsessi teke, rasvkoe hävimine)			

¹ Metotreksaadiga ravi lõpetamisel paljudel juhtudel taanduvad.

² Nende eluohtlike tüsistuste esmased sümptomid võivad olla palavik, kurguvalu, suulimaskesta haavandid, gripilaadsed sümptomid, tugev väsimus, ninaverejooks ja dermatorraagia. Kui vererakkude arv tugevalt väheneb, tuleb ravi metotreksaadiga kohe katkestada.

³ Tuleb välistada bakteriaalne või mükootiline septitseemia!

⁴ Sealhulgas arteriaalne ja tserebraalne tromboos, tromboflebiit, süvaveenide tromboos, võrkkesta veenide tromboos, kopsuembool.

⁵ Ei sõltu metotreksaadi annusest ega ravi kestusest.

⁶ Kõhulahtisuse või suuõõne ja neeluhaavandite tekkimisel võib olla vajalik ravi katkestamine seedetrakti perforatsiooni või hemorraagilise enteriidi riski tõttu.

⁷ Eriti esimese 24...48 tunni jooksul pärast Ebetrex'i manustamist.

⁸ Hoolimata regulaarsest jälgimisest ja tavapärastest maksaensüümide väärtustest esineb sageli.

⁹ Metotreksaadi subkutaanne manustamine on lokaalselt hästi talutav. Seni on täheldatud ainult kergeid paikseid nahareaktsioone, mille esinemine vähenes ravi jätkudes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lümfoom / lümfoproliferatiivsed häired: teatatud on üksikutest lümfoomi ja muude lümfoproliferatiivsete häirete juhtudest, mille korral nähud pärast metotreksaadi ravi taandusid.

Kõrvaltoimed, mida täheldati onkoloogias kasutatavate metotreksaadi tavapärastelt suuremate annuste korral, olid järgmised.

Aeg-ajalt: raske nefropaatia, neerupuudulikkus.

Väga harv: ebatavaline tunne koljus, mööduva iseloomuga pimesus/nägemise kadumine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

a) Üleannustamise sümptomid

Turuletulekujärgne kogemus on näidanud, et metotreksaadi üleannustamine tekkis eelkõige suukaudsel kasutamisel, aga ka pärast intravenooset või intramuskulaarset manustamist. Kõrvaltoime teatistes, mis käsitlesid üleannustamist suukaudsel manustamisel, võeti nädalast annust ekslikult iga päev (kas ühekordse annusena või mitme üksikannusena). Suukaudse üleannustamise sümptomiteks olid eelkõige vereloome ja seedetrakti kahjustus.

Sümptomid on leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, pantsütopeenia, neutropeenia, luuüdi depressioon, mukosiit, stomatiit, suuõõne haavandid, iiveldus, oksendamine, seedetrakti haavandid ja seedetrakti verejooks. Mõnedel patsientidel oli üleannustamine asümptomaatiline.

Üleannustamisega seoses on teatatud surmajuhtudest. Nimetatud juhtudel on teatatud veel sepsisest, septilisest šokist, neerupuudulikkusest ja aplastilisest aneemiast.

b) Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot metotreksaadi toksiliste kõrvaltoimete neutraliseerimiseks on kaltsiumfolinaat.

Kui leukotsüütide arv väheneb metotreksaadi väikeste annuste korral, võib niipea kui võimalik intravenoosselt või intramuskulaarselt manustada näiteks 6...12 mg kaltsiumfolinaati, korrates sama annust 3...6-tunniste intervallide järel mitu korda (vähemalt 4 korda).

Suure üleannustamise korral on tõenäoliselt vajalik hüdratsioon ja uriini leelistamine, et vältida metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse. Hemodialüüs ja peritoneaaldialüüs ei ole metotreksaadi eliminatsiooni kiirendanud. Teatatud on metotreksaadi efektiivsusest kliirensist kiire vahelduva hemodialüüsiga, kasutades kõrgvoo (*high-flux*) dialüsaatorit.

Reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise polüartriidi, psoriaatilise artriidi või *psoriasis vulgaris*'ega patsientidel võib foolhappe või foliinhappe manustamine vähendada metotreksaadi toksilisust (seedetrakti sümptomid, suulimaskesta põletik, juuste väljalangemine ja maksaensüümide aktiivsuse tõus), vt lõik 4.5. Enne foolhapet sisaldavate toodete kasutamist on soovitatav kontrollida B₁₂-vitamiini sisaldust, kuna eriti üle 50 aasta vanustel täiskasvanutel võib foolhappe maskeerida B₁₂-vitamiini olemasolevat puudulikkust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained; antimetaboliidid; foolhappe analoogid, ATC-kood: L01BA01.

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis kuulub antimetaboliitide kui tsütotoksiliste ainete rühma. Ravimi toime seisneb ensüüm dihidrofolaadid reduktaasi konkureerivas pärssimises, mille kaudu see inhibeerib DNA sünteesi. Veel ei ole selge, kas metotreksaadi efektiivsus psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja kroonilise polüartriidi ravis on tingitud põletikuvastasest või immuunosupressiivsest toimest, ning millisel määral aitab nimetatud toimetele kaasa metotreksaadi tekitatud ekstratsellulaarse adeniini kontsentratsiooni tõus põletikukolletes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Metotreksaat imendub pärast suukaudset manustamist seedetraktist. Väikestes annustes manustatuna (7,5...80 mg/m² kehapinna kohta) on keskmine bioaadavus ligikaudu 70%, kuid võimalik on ka suur varieerumine erinevate isikute vahel ja samal isikul (25...100%). Maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse 1...2 tunniga. Bioaadavus pärast subkutaanset, intravenoosset ja intramuskulaarset manustamist on samaväärne. Metotreksaat seondub vereplasma valkudega ligikaudu 50% ulatuses. Jaotumisel kudedesse satub see polüglutamaatidena suurtes kontsentratsioonides eriti maksa, neerudesse ja põrna, kus see võib püsida nädalaid ja kuid. Väikestes annustes manustatuna satub metotreksaat liigvorrises minimaalses koguses. Suurte annuste (300 mg/kg kehakaalu kohta) manustamisel on liigvorrises mõõdetud kontsentratsioone vahemikus 4...7 mikrogrammi/ml. Lõplik poolväärtusaeg on keskmiselt 6...7 tundi ja varieerub märkimisväärselt (3...17 tundi). Patsientide puhul, kellel on kolmas jaotusruum (pleuraefusioon, astsiit), võib poolväärtusaeg olla normaalajast 4 korda pikem. Ligikaudu 10% manustatud metotreksaadi annusest metaboliseeritakse maksas. Põhiline metaboliit on 7-hüdroksümetotreksaat.

Eritumine toimub peamiselt muutumatul kujul eelkõige neerude kaudu, glomerulaarfiltratsiooni teel ja aktiivse eritumise teel proksimaalsetes tuubulites. Ligikaudu 5...20% metotreksaadist ja 1...5% 7-hüdroksümetotreksaadist elimineeritakse sapiga. Eksisteerib väljendunud enterohepaatiline tsirkulatsioon.

Neerupuudulikkuse korral aeglustub eliminatsioon märkimisväärselt. Pole teada, kas maksafunktsiooni häire pärsib eliminatsiooni.

Rottidel ja ahvidel läbib metotreksaat platsentaarbarjääri.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud kroonilise toksilisuse uuringutes ilmnis toksiline toime seedetrakti kahjustuste, müelosupressiooni ja hepatoksilisusena.

Mutageenne ja kantserogeenne toime

Pikaajalised uuringud rottide, hiirte ja hamstritega ei näidanud metotreksaadi kasvajat tekitavat toimet. Metotreksaat kutsus esile geeni ja kromosoomi mutatsioone nii *in vitro* kui *in vivo*. Inimesel kahtlustatakse mutageenset toimet.

Reproduktiivne toksikoloogia

Nelja liigi (rotid, hiired, küülikud, kassid) puhul on kindlaks tehtud teratogeenne toime. Reesusmakaakidel ei ilmnenud arenguhäireid, mis oleksid võrreldavad inimestel esinenutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
Pärast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada. Vt lõik 6.6.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ebetrex on värvitust klaasist (I tüüp, Ph.Eur) süstlis mahuga 1,25 ml (kogused 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml ja 0,875 ml), 2,25 ml (kogused 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml ja 1,375 ml) ja 3,0 ml (kogus 1,5 ml) elastomeerist otsikukatte ja elastomeerist kolviga.
Pakendis on 1 süstel, 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 või 1,5 ml süstelahusega, süstlanõelad ühekordseks kasutamiseks koos turvakanüüluga või ilma, ja alkoholiga immutatud puhastuslapid.
Multipakendis on 4, 5, 6, 12 või 30 süstlit (1 süstel karbi kohta).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitseda ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele tsütotoksiliste ravimite kohta. Rasedad tervishoiutöötajad ei tohi Ebetrex'i käsitseda ja/või manustada.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemist puudutavatele kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

630909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021