

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Injexate 50 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää metotreksaattinatriumia määrän, joka vastaa 50 mg metotreksaattia.

- 1 esitäytetty 0,15 ml:n ruisku sisältää 7,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,20 ml:n ruisku sisältää 10 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,25 ml:n ruisku sisältää 12,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,30 ml:n ruisku sisältää 15 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,35 ml:n ruisku sisältää 17,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,40 ml:n ruisku sisältää 20 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,45 ml:n ruisku sisältää 22,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,50 ml:n ruisku sisältää 25 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,55 ml:n ruisku sisältää 27,5 mg metotreksaattia.
- 1 esitäytetty 0,60 ml:n ruisku sisältää 30 mg metotreksaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi esitäytetty ruisku sisältää < 1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas keltaruskea liuos.

pH: 7,0–9,0.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Injexate on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aikuispotilaiden aktiivi nivelreuma
- vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste tulehduskipulääkkeisiin ei ole ollut riittävä
- aikuispotilaiden vaikea itse-pintainen, vammauttava psoriaasi, johon ei ole saatu riittävä vastetta muilla hoitomuodoilla, esim. valohoidolla, PUVA-hoidolla ja retinoideilla, sekä vaikea nivelpsoriaasi

- lievä tai kohtalainen Crohnin tauti sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, jotka eivät reagoi tiopuriineihin tai eivät siedä niitä, joko yksin tai yhdessä kortikosteroidien kanssa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Injexate-valmistetta saavat määrätä vain lääkevalmisteen ominaisuuksiin ja sen vaikutusmekanismiin perehtyneet lääkärit. Injektion antaa yleensä terveydenhuollon ammattilainen. Jos kliininen tilanne sallii, hoitava lääkäri voi poikkeustapauksissa antaa potilaan itse injektoida valmisteen ihonsa alle. Tällöin lääkärin on annettava potilaalle yksityiskohtaiset injektointiohjeet. Injexate annetaan injektiona **kerran viikossa**.

Potilasta täytyy yksiselitteisesti informoida siitä, että anto tapahtuu **kerran viikossa**. On suositeltavaa valita tietty sopiva viikonpäivä injektiopäiväksi.

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi, jos potilaalla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiot). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan tulee pienentää sekä joissakin tapauksissa metotreksaatin anto lopettaa (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

### Annostus

#### **Annostus nivelreumaa sairastaville aikuispotilaille**

Suosittelu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** ihon alle annettuna. Taudin yksilöllisen aktiivisuuden ja potilaan sietokyvyn mukaan aloitusannosta voidaan suurentaa asteittain 2,5 mg viikossa. Viikkoannos ei yleensä saa ylittää 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin liittyy kuitenkin toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 4–8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy pienentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

#### Annostus juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastaville lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille:

Lapsia, joiden kehon pinta-ala on alle 0,75 m<sup>2</sup>, ei voida hoitaa tällä tuotteella. Jos tarvitaan alle 7,5 mg:n annoksia, on käytettävä jotakin toista lääkevalmistetta.

Suosittelu annos on 10–15 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan **kerran viikossa**. Itsepintaaisissa, hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan suurentaa korkeintaan 20 mg:aan/m<sup>2</sup> kehon pinta-alan mukaan **kerran viikossa**. Seurantatiheyttä on kuitenkin syytä lisätä, jos annosta suurennetaan.

Koska laskimonsisäisestä käytöstä lasten ja nuorten hoidossa on vain vähän tietoja saatavilla, parenteraalinen anto rajoittuu ihonalaiseen injektioon.

Juveniilia idiopaattista polyartriittia (JIA) sairastavat lapset ja nuoret potilaat on aina lähetettävä lastenreumatologin vastaanotolle

Käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille ei suositella, sillä käytön tehosta ja turvallisuudesta tällä väestöryhmällä ei ole riittävästi tietoa saatavilla (ks. kohta 4.4).

#### **Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille**

Idiosynkraattisten haittavaikutusten selvittämiseksi on suositeltavaa antaa koeannoksena 5–10 mg parenteraalisesti yksi viikko ennen hoidon aloittamista. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** ihon alle annettuna. Annosta suurennetaan asteittain, mutta yleensä metotreksaatin viikkoannos ei saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg:n viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2–6

viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy pienentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

Annosta tulee nostaa tarpeen mukaan, mutta se ei saa ylittää suurinta suositeltua viikkoannosta, joka on 25 mg. Sitä suurempi annos voi joissakin harvoissa poikkeustapauksissa olla kliinisesti asianmukaista, mutta suurin viikoittainen annos metotreksaattia ei saa olla enempää kuin 30 mg, sillä toksisuus lisääntyy merkittävästi.

### **Annostus Crohnin tautia sairastaville potilaille**

- Aloitushoito:

25 mg viikossa ihon alle annettuna.

Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 8–12 viikon kuluttua.

- Ylläpitohoito:

15 mg viikossa ihon alle annettuna.

Kokemukset pediatrien potilaiden hoidosta ovat riittämättömät metotreksaatin suosittelemiseksi Crohnin taudin hoitoon näille potilaille.

### **Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:**

Injexate-valmistetta on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon. Annos on säädettävä seuraavasti:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos
> 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Injexate-valmistetta ei saa käyttää

Ks. kohta 4.3.

### **Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat**

Injexate-valmistetta on käytettävä erittäin varoen tai ei ollenkaan, jos potilaalla on merkittävä nykyinen tai aiempi maksasairaus, etenkin jos se on alkoholiperäinen. Jos bilirubiinitaso on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatti on vasta-aiheinen.

Täydellinen vasta-aiheiden luettelo, ks. kohta 4.3.

### **Käyttö iäkkäille potilaille**

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäille potilaille, sillä iän myötä maksan ja munuaisten toiminta heikentyvät ja folaattivarastot pienenevät.

Käyttö potilaille, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraaliset effuusiot, askites)

Koska metotreksaatin puoliintumisaika voi pidentyä normaaliin verrattuna nelinkertaiseksi potilailla, joilla on kolmas jakautumistila, saattaa annoksen pienentäminen tai joissakin tapauksissa metotreksaatin annon lopettaminen olla välttämätöntä (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

## **Annon kesto ja antotapa**

Esitetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Injexate-injektioneste annetaan ihon alle.

Lääkäri päättää hoidon kokonaisuudesta.

Ohjeet ihonalaiseen käyttöön, ks. kohta 6.6.

Huomautus:

Jos anto vaihdetaan oraalista parenteraaliseksi, saattaa annoksen pienentäminen olla välttämätöntä, koska oraalisen annon jälkeen metotreksaatin hyötyosuus vaihtelee.

Foolihappolisää voidaan harkita nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Injexate on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys metotreksaatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- alkoholin väärinkäyttö
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 20 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- olemassa olevat veridyskrasiat, esim. luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombositopenia tai merkittävä anemia
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot, kuten tuberkuloosi ja HIV tai muu immuunikato-oireyhtymä
- suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat
- raskaus tai imetys (ks. kohta 4.6)
- samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaita on selkeästi informoitava siitä, että hoito on annettava **keran viikossa**, ei päivittäin.

Hoidettavia potilaita tulee tarkkailla asianmukaisesti mahdollisten toksisten vaikutusten tai haittavaikutusten havaitsemiseksi ja arvioimiseksi mahdollisimman pikaisesti. Siitä syystä vain antimetaboliittihoidon perehtyneet lääkärit saavat antaa metotreksaattia, tai annon täytyy tapahtua tällaisten lääkärin valvonnassa. Vakavien tai jopa kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten mahdollisuuden takia lääkärin tulee ehdottomasti selvittää potilaalle hoitoon liittyvät riskit ja suositeltavat turvatoimet.

## **Suosittelvat tutkimukset ja turvatoimet**

### **Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai hoitotauon jälkeen tapahtuvaa hoidon uudelleenoittamista:**

Täydellinen verenkuvaa ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkoröntgen ja munuaisten toimintakokeet. Jos kliinisesti aiheellista, on poissuljettava tuberkuloosi ja hepatiitti.

## **Hoidon aikana (vähintään kerran kuukaudessa ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein):**

Tiheämpää seurantaa tulee harkita myös silloin, kun annosta suurennetaan.

1. Suun ja nielun tutkiminen limakalvomutosten varalta
2. Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta sekä verihutaleet. Metotreksaatti voi äkillisesti estää verenmuodostusta jopa ilmeisen turvallisia annoksia käytettäessä. Jos leukosyytti- tai verihutalearvot laskevat huomattavasti, on hoito keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukainen tukihoito. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan mahdollisista infektiosta viittaavista merkeistä ja oireista. Hematotoksisia valmisteita (esim. leflunomidi) samanaikaisesti käyttäviä potilaita tulee tarkkailla huolella verenkuvan ja verihutaleiden suhteen.
3. Maksan toimintakokeet: Erityistä huomiota tulee kiinnittää maksatoksisuuden ilmaantumiseen. Hoitoa ei saa aloittaa tai se tulee lopettaa, jos maksan toimintakokeissa tai maksabiopsiassa todetaan jotakin poikkeavaa tai hoidon aikana kehittyy poikkeavia arvoja. Poikkeavien arvojen tulee palautua normaalitasolle kahdessa viikossa, minkä jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen lääkärin harkinnan mukaan. Reumasairauksissa hepatotoksisuuden tarkkailemiseksi tehtävän maksabiopsian käytölle ei ole puoltavaa näyttöä.

Psoriaatikoilla maksabiopsian tarve ennen hoitoa ja sen aikana on kiistanalaista. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voitaisiin varmistua siitä, ovatko toistuvat maksan kemialliset testit tai tyyppin III kollageenin propeptidi riittäviä hepatotoksisuuden toteamiseksi. Arvioinnin tulee tapahtua yksilöllisesti ja siinä on erotettava toisistaan potilaat, joilla ei ole riskitekijöitä, sekä potilaat, joilla on riskitekijöitä, kuten aiempi runsas alkoholin käyttö, jatkuvasti koholla olevat maksaentsyymit, aiempi maksatauti, suvussa esiintynyt perinnöllinen maksatauti, diabetes, liikalihavuus ja aiempi merkittävä altistuminen hepatotoksisille lääkkeille tai kemikaaleille, sekä pidentynyt metotreksaattihoito tai 1,5 g tai sitä korkeammat kumulatiiviset annokset.

Maksaentsyymien määrittäminen seerumista: Tilapäistä transaminaasiarvojen kaksin- tai kolminkertaistumista viitealueen ylärajoihin nähden on raportoitu noin 13–20 %:lla potilaista. Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava tapauksissa, joissa maksaentsyymit ovat jatkuvasti koholla.

Mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi metotreksaattihoitoa ei saa käyttää muita maksatoksisia lääkkeitä, *ellei se ole selkeästi välttämätöntä*, ja alkoholin käyttöä tulee välttää tai vähentää voimakkaasti (ks. kohta 4.5). Muita maksatoksisia lääkkeitä (esim. leflunomidi) samanaikaisesti käyttävien potilaiden maksaentsyymejä tulee tarkkailla huolellisemmin. Samaa tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkkeitä (esim. leflunomidi).

4. Munuaisten toimintaa tulee seurata munuaisten toimintakokeilla ja virtsakokeilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Koska metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, konsentraatio seerumissa saattaa lisääntyä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. iäkkäillä), potilaita tulee seurata tiheämmin. Tämä koskee erityisesti niitä tilanteita, kun samanaikaisesti annetaan metotreksaatin eliminoitumiseen vaikuttavia lääkkeitä, jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. tulehduslääkkeet) tai jotka mahdollisesti heikentävät veren muodostusta. Dehydraatio saattaa myös lisätä metotreksaatin toksisuutta.

5. Hengityselinten tutkiminen: Keuhkojen vajaatoimintaoireiden tarkkailu ja tarvittaessa keuhkojen toimintakokeita. Keuhko-oireet edellyttävät nopeaa diagnoosia ja metotreksaattihoidon keskeyttämistä. Keuhko-oireet (etenkin kuiva, limaa tuottamaton yskä) tai epäspesifinen pneumoniitti metotreksaattihoidon aikana saattavat viitata mahdollisesti vaaralliseen leesioon ja vaatia hoidon keskeyttämistä ja huolellista tutkimista. Akuuttia tai kroonista interstitiaalista keuhkotulehdusta, usein liittyneenä veren eosinofiliaan, saattaa esiintyä ja kuolemantapauksia on raportoitu. Vaikka tyypillisellä potilaalla, jolla on metotreksaatista johtuva keuhkosairaus, esiintyy kliinisesti vaihtelevasti kuumetta, yskää, hengenahdistusta, hypoksemiaa ja varjostumia keuhkoröntgenissä, on infektio mahdollisuus poissuljettava. Tämä lesio voi esiintyä kaikilla annostasoilla.

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.

6. Koska metotreksaatti vaikuttaa immuunijärjestelmään, se saattaa heikentää rokotusvastetta ja vaikuttaa immunologisten testien tulokseen. Erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava tilanteissa, jolloin kyseessä ovat inaktiiviset krooniset infektiot (esim. herpes zoster, tuberkuloosi, hepatiitti B tai C) niiden mahdollisen aktivoitumisen takia. Metotreksaattihoidon aikana ei saa antaa eläviä rokotteita.

Pahanlaatuisia lymfoomia saattaa esiintyä pieniannoksista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla, ja tällöin hoito on keskeytettävä. Ellei lymfooma häviä spontaanisti, potilaalle on aloitettava solunsalpaajahoito.

Folaattiantagonistien, esim. trimetopriimin/sulfametoksatsolin, samanaikaisen annon on harvoissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttavan akuuttia megaloblastista pansytopeniaa.

Sädehoidon aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttamat voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-ilmiö). Psoriaasileesiöt voivat pahentua ultraviolettisäteilyn ja samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi, jos potilaalla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiot). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän annostaan tulee pienentää tai joissakin tapauksissa metotreksaatin anto lopettaa. Pleuraaliset effuusiot ja askites tulee dreneerata ennen metotreksaattihoidon aloittamista (ks. kohta 5.2).

Toksisina vaikutuksina voi esiintyä ripulia ja ulseratiivista stomatiittia ja hoidon keskeyttäminen voi olla välttämätöntä, sillä seurauksena saattaa olla vuotava suolitulehdus ja kuolemaan johtava suoliperforaatio.

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät tuotteet saattavat vähentää metotreksaatin tehoa.

Psoriaasin hoidossa metotreksaatin käyttö tulee rajata vaikeaan itsepintaiseen, vammauttavaan psoriaasiin, johon ei ole saatu riittävää vastetta muilla hoitomuodoilla, mutta vasta kun diagnoosi on varmistettu biopsialla ja/tai ihotautilääkärin konsultaation jälkeen.

Enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa on ilmoitettu esiintyneen metotreksaattihoitoa saavilla syöpäpotilailla, eikä niitä voida sulkea pois annettaessa metotreksaattihoitoa muihin kuin onkologisiin käyttöaiheisiin.

## **Hedelmällisyys ja lisääntyminen**

### **Hedelmällisyys**

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

### **Teratogeenisuus – ja lisääntymiseen kohdistuvat riskit**

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

Ehkäisyohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

### **Natrium**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Pediatriset potilaat**

Käyttöä alle 3-vuotiailla lapsilla ei suositella, sillä käytön tehosta ja turvallisuudesta tällä väestöryhmällä ei ole riittävästi tietoa saatavilla (ks. kohta 4.2).

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

### **Alkoholi, hepatotoksiset lääkevalmisteet, hematotoksiset lääkevalmisteet**

Metotreksaatin hepatotoksisten vaikutusten todennäköisyys suurenee säännöllisen alkoholin käytön myötä sekä silloin, jos muita hepatotoksisia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). Erityistä tarkkailua tarvitsevat potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita hepatotoksisia lääkevalmisteita (esim. leflunomidi). Samoin tarkkaavaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti hematotoksisia lääkevalmisteita (esim. leflunomidi, atsatiopriini, retinoidit, sulfasalatsiini). Pansytopenian ja hepatotoksisuuden esiintyvyys voi lisääntyä, kun leflunomidia annetaan yhdessä metotreksaatin kanssa.

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

Yhdessä metotreksaattihoidon kanssa annettavat retinoidit, esim. asitreiini tai etretinaatti, lisäävät hepatotoksisuuden riskiä.

### **Oraaliset antibiootit**

Oraaliset antibiootit, kuten tetrasykliinit, kloramfenikoli ja imeytymättömät laajakirjoiset antibiootit, voivat vaikuttaa enterohepaattiseen verenkiertoon estämällä suolistoflooran kasvua tai heikentämällä bakteerivälitteistä metaboliaa.

## **Antibiootit**

Antibiootit, kuten penisilliinit, glykopeptidit, sulfonamidit, siprofloksasiini ja kefalotiini, voivat yksittäistapauksissa heikentää metotreksaatin munuaispuhdistumaa niin, että samanaikaisesti voi esiintyä seerumin metotreksaattipitoisuuksien nousua sekä hemato- ja gastrointestinaalista toksisuutta.

## **Voimakkaasti plasman proteiineihin sitoutuvat lääkkeet**

Metotreksaatti sitoutuu plasman proteiiniin ja sen voivat syrjäyttää muut proteiiniin sitoutuvat lääkkeet, esim. salisylaatit, hypoglykemialääkkeet, diureetit, sulfonamidit, difenyylihydantoinit, tetrasykliinit, kloramfenikoli ja p-aminobentsoihappo ja happamat tulehduslääkkeet, jotka siksi samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä toksisuutta.

## **Probenesidi, heikot orgaaniset hapot, pyratsolit ja tulehduskipulääkkeet**

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot kuten loop-diureetit sekä pyratsolit (fenyylibutatsoni) voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja suurentaa seerumipitoisuuksia ja siten lisätä hematologista toksisuutta. Toksisuus saattaa myös lisääntyä, kun pieniannoksiseen metotreksaattiin yhdistetään tulehduskipulääkkeitä tai salisylaatteja.

## **Luuytimeen haitallisesti vaikuttavat lääkevalmisteet**

Luuytimeen mahdollisesti haitallisesti vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli, kloramfenikoli, pyrimetamiini) käytettäessä huomiota tulee kiinnittää verenmuodostuksen voimakkaan heikkenemisen mahdollisuuteen.

## **Folaatinpuutosta aiheuttavat lääkevalmisteet**

Folaatinpuutosta aiheuttavien valmisteiden (esim. sulfonamidit, trimetopriimisulfametoksatsoli) samanaikainen anto voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä huomiota tulee sen vuoksi kiinnittää olemassa olevan foolihapon puutoksen esiintymiseen.

## **Foolihappoa tai foliinihappoa sisältävät valmisteet**

Vitamiinivalmisteet tai muut foolihappoa, foliinihappoa tai niiden johdannaisia sisältävät tuotteet saattavat vähentää metotreksaatin tehoa.

## **Muut reumalääkkeet**

Metotreksaatin toksisten vaikutuksien ei yleensä odoteta lisääntyvän, kun Injexate-valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden reumalääkkeiden kanssa (esim. kultayhdisteet, penisillamiini, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini, atsatiopriini, siklosporiini).

## **Sulfasalatsiini**

Vaikka metotreksaatin ja sulfasalatsiinin yhdistelmä voi sulfasalatsiinin aiheuttaman foolihapposynteesin estymisen seurauksena lisätä metotreksaatin tehokkuutta ja sen myötä myös haittavaikutuksia, on tällaisia haittavaikutuksia todettu vain harvoissa yksittäistapauksissa useiden tutkimusten kuluessa.

## **Merkaptopuriini**

Metotreksaatti suurentaa merkaptopuriinin plasmatasoja. Annoksen säätäminen saattaa sen takia olla tarpeen, kun käytetään metotreksaatin ja merkaptopuriinin yhdistelmää.



## **Protonipumpun estäjät**

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikaisella annolla voi olla yhteisvaikutuksia: Metotreksaatin ja omepratsolin samanaikainen annostelu hidasti metotreksaatin poistumista munuaisten kautta. Yhdessä tapauksessa on pantopratsolin yhteydessä raportoitu 7-hydroksimetotreksaatin metaboliitin munuaispoistuman estymisestä, johon liittyi lihaskipuja ja vilunväristyksiä.

## Teofylliini

Metotreksaatti saattaa vähentää teofylliinin puhdistumaa; teofylliinipitoisuuksia tulee tarkkailla, kun sitä käytetään samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

## **Kofeiinia tai teofylliiniä sisältävät juomat**

Kofeiinia ja teofylliiniä sisältävien juomien (kahvi, kofeiinia sisältävät virvoitusjuomat, musta tee) liiallista nauttimista tulee välttää metotreksaattihoidon aikana.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla**

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

### **Ehkäisy miehillä**

Ei tiedetä, esiintyykö metotreksaattia siemennesteessä. Eläintutkimuksissa metotreksaatin on osoitettu olevan genotoksinen, näin ollen genotoksisten vaikutusten riskiä siittiösoluihin ei voida täysin poissulkea. Vähäinen kliininen näyttö ei viittaa suurentuneeseen epämuodostumien tai keskenmenon riskiin isän saatua pieniannoksista metotreksaattia (alle 30 mg/viikko). Suuremmista annoksista ei ole riittävästi tietoa epämuodostumien tai keskenmenon riskin arvioimiseen isän altistuttua.

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

### **Raskaus**

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

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

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

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

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

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

### Imetys

Metotreksaatti erittyy äidinmaitoon sellaisina pitoisuuksina, että siitä on vaaraa lapselle. Siitä syystä imettäminen on lopetettava ennen hoidon aloittamista ja hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Koska hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita, kuten väsymystä ja heitehuimausta, Injexate-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Metotreksaatin vakavimpia haittavaikutuksia ovat mm. luuydinsuppressio, keuhkotoksisuus, maksatoksisuus, munuaistoksisuus, neurotoksisuus, tromboemboliset tapahtumat, anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin syndrooma.

Useimmiten havaittuja (hyvin yleisiä) metotreksaatin haittavaikutuksia ovat mm. ruuansulatuskanavan häiriöt, esim. stomatiitti, dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi ja ruokahaluttomuus, ja epänormaalit maksan toimintakokeet, esim. kohonnut ALAT, ASAT, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi. Muita usein havaittuja (yleisiä) haittavaikutuksia ovat leukopenia, anemia, trombopenia, päänsärky, väsymys, uneliaisuus, keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti (johon usein liittyy eosinofiliaa), suun haavaumat, ripuli, eksanteema, eryteema ja kutina.

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Yleisimmät haittavaikutukset ovat hematopoeettisen järjestelmän heikkeneminen ja gastrointestinaaliset sairaudet.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan 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).

## **Infektiot**

Melko harvinainen: faryngiitti.

Harvinainen: infektio (ml. inaktiivin kroonisen infektion uudelleen aktivoituminen), sepsis, konjunktiviitti

## **Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)**

Hyvin harvinainen: Joitakin yksittäisiä lymfoomatapauksia on raportoitu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä. Lymfooman esiintyvyyden lisääntymistä metotreksaattihoidon aikana ei ole voitu osoittaa tuoreessa tutkimuksessa.

## **Veri ja imukudos**

Yleinen: leukopenia, anemia, trombosytopenia

Melko harvinainen: pansytopenia

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi, vakava luuydindepressio, Lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”)

Tuntematon: eosinofilia.

## **Immuunijärjestelmä**

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, hypogammaglobulinemia.

## **Aineenvaihdunta ja ravitseminen**

Melko harvinainen: diabeteksen eteneminen

## **Psyykkiset häiriöt**

Melko harvinainen: masennus, sekavuus.

Harvinainen: mielialan muutokset.

## **Hermosto**

Yleinen: päänsärky, väsymys, uneliaisuus

Melko harvinainen: heitehuimaus

Hyvin harvinainen: kipu, lihasheikkous tai raajojen parestesia, makuaistin muutokset (metallin maku), kouristukset, meningismi, akuutti aseptinen meningiitti, paralyysi

Tuntematon: enkefalopatia /leukoencefalopatia

## **Silmät**

Harvinainen: näköhäiriöt

Hyvin harvinainen: näön heikkeneminen, retinopatia

## **Sydän**

Harvinainen: perikardiitti, perikardiaalinen effuusio, perikardiaalinen tamponaatio

## **Verisuonisto**

Harvinainen: hypotensio, tromboemboliset tapahtumat

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Yleinen: keuhkokuume, interstitiaalinen alveoliitti/pneumoniitti, usein eosinofiliaan liittyneenä.

Mahdollisesti vakavaan keuhkovaurioon (interstitiaalinen pneumoniitti) viittaavia oireita ovat kuiva, limaa tuottamaton yskä, hengenahdistus ja kuume.

Harvinainen: keuhkofibroosi, *Pneumocystitis carinii* -keuhkokuume, hengenahdistus ja keuhkoastma, pleuraalinen effuusio

Tuntematon: Nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto

## **Ruoansulatuselimistö**

Hyvin yleinen: stomatiitti, dyspepsia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, vatsakipu.

Yleinen: suun haavaumat, ripuli

Melko harvinainen: maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuoto, enteriitti, oksentelu, pankreatiitti

Harvinainen: gingiviitti

Hyvin harvinainen: hematemeesi, hematorrea, toksinen megakoolon

## **Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4)**

Hyvin yleinen: epänormaalit maksan toimintakokeet (kohonnut ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini).

Melko harvinainen: kirroosi, fibroosi ja rasvamaksa, seerumin albumiinipitoisuuden lasku

Harvinainen: akuutti hepatiitti

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta

## **Iho ja ihonalainen kudος**

Yleinen: eksanteema, eryteema, pruritus

Melko harvinainen: valoherkistyneisyys, hiustenlähtö, reumakyhmyjen lisääntyminen, herpes zoster, vaskuliitti, herpetiforminen ihottuma, urtikaria

Harvinainen: lisääntynyt pigmenttaatio, akne, petekiat, ekkymoosi, allerginen vaskuliitti

Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), lisääntyneet pigmenttimuutokset kynsissä, akuutti paronykia, furunkuloosi, telangiektasia

## **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Melko harvinainen: artralgia, myalgia, osteoporoosi

Harvinainen: rasisurmurtuma

Tuntematon: Leuan osteonekroosi (lymfoproliferatiivisista sairauksista johtuva)

## **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko harvinainen: virtsarakon tulehdus ja haavaumat, heikentynyt munuaisten toiminta, virtsaamishäiriöt

Harvinainen: munuaisten vajaatoiminta, oliguria, anuria, elektrolyyttihäiriöt

Tuntematon: proteinuria.

## **Sukupuolielimet ja rinnat**

Melko harvinainen: emättimen tulehdus ja haavaumat

Hyvin harvinainen: libidon heikkeneminen, impotenssi, gynekomastia, oligospermia, kuukautishäiriöt, emätinvuodot

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Harvinainen: kuume, haavan paranemisoongelmat.  
Tuntematon: astenia, injektiokohdan nekroosi.

Haittavaikutusten ilmaantuminen ja vaikeusaste ovat riippuvaisia annostasosta ja antotiheydestä. Koska vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä pienemmilläkin annoksilla, lääkärin on ehdottomasti tutkittava potilaat säännöllisesti, lyhyin välein.

Metotreksaatin anto ihon alle on paikallisesti hyvin siedetty. Vain lieviä paikallisia ihoreaktioita (kuten polttava tunne, eryteema, turvotus, värjäytyminen, kutina, vaikea kutina, kipu) havaittiin, ja ne vähenivät hoidon aikana.

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

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

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### a) Yliannostusoireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoieettiseen järjestelmään.

### b) Hoitotoimenpiteet yliannostustapauksessa

Kalsiumfolinaatti on spesifinen vasta-aine metotreksaatin toksisten haittavaikutusten neutraloimiseksi.

Tahattoman yliannostuksen sattuessa tulee tunnin kuluessa antaa vähintään metotreksaatin vaikutuksen kumoamiseen riittävä annos kalsiumfolinaattia laskimoon tai lihakseen ja annostusta tulee jatkaa kunnes metotreksaatin seerumitasot ovat alle  $10^{-7}$  mol/l.

Massiivisissa yliannostustapauksissa nesteytys ja virtsan alkalisaatio saattavat olla aiheellisia metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisen ehkäisemiseksi munuaistiehyissä. Hemodialyysin ja peritoneaalidialyysin ei ole todettu edistävän metotreksaatin eliminaatiota. Metotreksaatin on raportoitu puhdistuvan tehokkaasti ”high flux” -dialyysilaitteella suoritetun akuutin, jaksottaisen hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: foolihappoanalogit, ATC-koodi: L04AX03

Antireumaattinen lääke kroonisten, tulehduksellisten reumasairauksien ja juveniilin idiopaattisen polyartriitin hoitoon. Immunomoduloiva ja anti-inflammatorinen valmiste Crohnin taudin hoitoon.

#### Vaikutusmekanismi

Metotreksaatti on antimetaboliitteina tunnettujen solunsalpaajien ryhmään kuuluva foolihappoantagonisti. Se estää kilpailevasti dihydrofolaatin reduktasia ja estää siten DNA-synteesin. Vielä ei tiedetä, perustuuko metotreksaatin teho psoriaasin, psoriaattisen artriitin, kroonisen polyartriitin ja Crohnin taudin hoidossa sen anti-inflammatoriseen tai immunosuppressiiviseen vaikutukseen eikä sitä, missä määrin metotreksaatin aiheuttama solunulkoisen adenosiinipitoisuuden suureneminen tulehduskohdissa edistää näitä vaikutuksia.

Kansainväliset kliiniset ohjeet tukevat metotreksaatin käyttöä toissijaisena valmisteena Crohnin taudin hoitoon potilaille, jotka eivät siedä ensisijaisia immunomoduloivia valmisteita, kuten atsatiopriinia (AZA) tai 6-merkaptopuriinia (6-MP), tai eivät saa niistä hoitovastetta.

Crohnin tautia sairastaville potilaille kumulatiivisina annoksina annettavan metotreksaatin vaikutuksia selvittämissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten mukainen turvallisuusprofiili ei eroa jo tiedossa olleesta metotreksaatin turvallisuusprofiilista. Käytettäessä metotreksaattia Crohnin taudin hoitoon on siksi noudatettava samoja varotoimia kuin metotreksaatin muiden reumaattisten ja ei-reumaattisten käyttöaiheiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen metotreksaatti imeytyy maha-suolikanavasta. Pieninä annoksina annosteltuna (annokset 7,5 mg – 80 mg / kehon pinta-alan m<sup>2</sup>), keskimääräinen hyötyosuus on noin 70 %, mutta yksilöiden välinen ja yksilökohtainen suuri vaihtelevuus on mahdollista (25 – 100 %). Seerumin maksimipitoisuudet saavutetaan 1 – 2 tunnin kuluttua annostelusta.

Ihon alle, laskimonsisäisesti ja lihakseen tapahtuvan injektion hyötyosuudet vastaavat toisiaan ja ovat lähes 100 %.

#### Jakautuminen

Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu plasman proteiineihin. Kudoksiin jakautumisen jälkeen korkeita polyglutamaatin muodossa olevia pitoisuuksia löytyy erityisesti maksasta, munuaisista ja pernasta, joissa ne säilyvät viikkoja tai kuukausia. Pieninä annoksina annettuna hyvin pieniä metotreksaattimääriä kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen.

#### Biotransformaatio

Noin 10 % metotreksaattiannoksesta metaboloituu maksassa. Päämetaboliitti on 7-hydroksimetotreksaatti.

#### Eliminaatio

Metotreksaatti erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa ensisijaisesti munuaisten kautta glomerulussuodatuksen avulla ja aktiivisen sekreetion kautta proksimaalisissa tiehyissä.

Metotreksaatista noin 5–20 % ja 7-hydroksimetotreksaatista 1–5 % eliminoituu sapen kautta.

Enterohepaattinen verenkierto on huomattava.

Terminaalinen puoliintumisaika on keskimäärin 6–7 tuntia ja siinä esiintyy huomattavaa vaihtelua (3–17 tuntia). Puoliintumisaika voi normaaliin nähden nelinkertaistua hoidettaessa potilaita, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraalinen effuusio, askites).

#### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminnassa eliminoituminen on huomattavasti hitaampaa. Eliminaation heikentymisestä maksan vajaatoiminnassa ei ole tietoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeet osoittavat, että metotreksaatti heikentää hedelmällisyyttä ja on embryo- ja fetotoksinen sekä teratogeeninen. Metotreksaatti on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. Koska tavanomaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu ja tulokset jyrsijöillä tehdyistä kroonista toksisuutta koskevista kokeista ovat ristiriitaisia, katsotaan, että metotreksaatin karsinogeenisuus ihmiselle **ei ole luokiteltavissa**.

## **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.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### **Pakkaustyyppi:**

Esitetyt väritön lasinen (tyyppi I) tilavuudeltaan 1 ml ruisku, jossa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitetyt ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja. Ruiskun mäntä muodostuu männänvarresta ja klooributylikumitulpasta.

## **Pakkauskoot:**

- 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml ja 0,40 ml: pakkaukset sisältävät 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 ja 24 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.
- 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml ja 0,60 ml: pakkaukset sisältävät 1, 4, 5, 6, 8 ja 12 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.
- 0,50 ml: pakkaukset sisältävät 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 ja 12 esitäytettyä ruiskua, joissa on kiinteä jäykällä neulansuojuksella suojattu neula. Lisäksi esitäytettyjä ruiskuja, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.

Kaikkia pakkauskojoja on saatavana ilman asteikkomerkkejä. Pakkaukset sisältävät esitäytetyn ruiskun (esitäytettyjä ruiskuja), joko läpipainopakkausessa tai ilman sitä, sekä alkoholipyyhkeitä. Läpipainopakkauskojoet ovat yksittäisille ruiskuille, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulan turvasuoja.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa paikallisia sytotoksisista valmisteista annettuja ohjeita. Raskaana olevat terveydenhuoltohenkilöt eivät saa käsitellä ja/tai antaa Injexate-valmistetta.

Metotreksaatti ei saa joutua kosketukseen ihon tai limakalvon kanssa. Kontaminaation sattuessa kyseinen alue täytyy huuhdella välittömästi runsaalla vedellä.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **Ohjeet ihon alle injektointiin**

Parhaita injektointialueita ovat

- reisien yläosat
- vatsa, paitsi navan ympärys.

1. Puhdista injektio kohta (esim. mukana toimitetulla alkoholipyyhkeellä).
2. Vedä neulansuoja suoraan irti.
3. Purista injektio kohtaa kevyesti niin, että sormien väliin muodostuu ihopoimu.
4. Ihopoimua pitää puristaa niin kauan, kunnes ruisku on vedetty pois ihosta injektioinnin jälkeen.
5. Paina neula kokonaan ihon sisään 90 asteen kulmassa.
6. Paina ruiskun mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei voi painaa enempää. Poista ruisku ihosta samassa 90 asteen kulmassa samalla kun painat edelleen mäntää. Neulan turvasuoja peittää neulan, kun mäntä vapautetaan. Se peittää neulan pistoksen jälkeen neulanpistovamman ehkäisemiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan.

Koko ruiskun sisältö tulee antaa; valmistetta ei ole tarkoitettu vain osittain annettavaksi.



## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

MTnr: 32263

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. lokakuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.04.2020