

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoject PEN 7,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 12,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 15 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 17,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 22,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 27,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Metoject PEN 30 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 esitäytetty kynä, jossa on 0,15 ml liuosta, sisältää 7,5 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,20 ml liuosta, sisältää 10 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,25 ml liuosta, sisältää 12,5 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,30 ml liuosta, sisältää 15 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,35 ml liuosta, sisältää 17,5 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,40 ml liuosta, sisältää 20 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,45 ml liuosta, sisältää 22,5 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,50 ml liuosta, sisältää 25 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,55 ml liuosta, sisältää 27,5 mg metotreksaattia.  
1 esitäytetty kynä, jossa on 0,60 ml liuosta, sisältää 30 mg metotreksaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.  
Kirkas keltaisen ruskea liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Metoject PEN on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- aktiivi nivelreuma aikuispotilailla,
- vaikea aktiivinen juveniili idiopaattinen polyartriitti, kun vaste steroideihin kuulumattomiin tulehduskipulääkkeisiin (NSAID) ei ole ollut riittävä,
- kohtalainen tai vaikea psoriaasi aikuisilla, jolle voidaan antaa systeemistä hoitoa, sekä vaikea nivelpsoriaasi aikuisilla,
- lievä tai kohtalainen Crohnin tauti aikuispotilailla, jotka eivät reagoi tiopuriineihin tai eivät siedä niitä, joko yksin tai yhdessä kortikosteroidien kanssa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### **Tärkeä Metoject PEN -valmisteen (metotreksaatti) annostukseen liittyvä varoitus**

Nivelreuman, juveniilin idiopaattisen polyartriitin, psoriaasin, nivelpsoriaasin tai Crohnin taudin hoidossa Metoject PEN -valmistetta (metotreksaatti) **saa ottaa vain kerran viikossa.**

Metoject PEN -valmisteen (metotreksaatti) käyttöön liittyvät annostusvirheet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, myös kuoleman. Lue tämä valmisteyhteenvedon kohta erityisen huolellisesti.

Metotreksaattia saavat määrätä vain metotreksaatin käyttöön perehtyneet lääkärit, jotka ymmärtävät täysin metotreksaattihoitoon liittyvät riskit. Potilaille on opetettava oikea injektointiteknikka.

Ensimmäinen Metoject PEN-injektio on tehtävä terveydenhoitohenkilökunnan tarkassa valvonnassa. Metoject PEN annostellaan **kerran viikossa** injektiona.

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

Metotreksaatin eliminaatio on vähäisempi potilailla, joilla on nk. 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 sairastavilla aikuispotilailla*

Suosittelun aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** annosteltuna ihon alle. Taudin yksilöllisestä aktiivisuudesta ja potilaan sietokyvystä riippuen aloitusannosta voidaan nostaa asteittain 2,5 mg viikossa. Viikkoannos ei yleensä saa ylittää 25 mg. Yli 20 mg viikkoannoksiin liittyy toksisuuden merkittävää lisääntymistä, erityisesti luuydinsuppressiota. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 4 - 8 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy vähentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

#### *Lapset*

#### *Annostus lapsilla ja alle 16-vuotiailla nuorilla, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista polyartriittia*

Suosittelun annos on 10 - 15 mg kehon pinta-alan m<sup>2</sup> kohden **kerran viikossa**. Hoitoon vastaamattomissa tapauksissa viikoittaista annosta voidaan nostaa korkeintaan 20 mg:aan kehon pinta-alan m<sup>2</sup> kohden **kerran viikossa**. Seurantatiheyttä on kuitenkin syytä lisätä, jos annosta nostetaan. Koska laskimonsisäisestä käytöstä lapsilla ja nuorilla on vain rajoitetusti tietoja saatavilla, parenteraalinen käyttö rajoittuu ihonalaiseen injektioon. Juveniilia idiopaattista polyartriittia (JIA) sairastavat lapset ja nuoret potilaat on aina lähetettävä reumatologin vastaanotolle.

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

#### *Annostus tavallista psoriaasia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla*

Idiosynkraattisten haittavaikutusten selvittämiseksi on suositeltavaa antaa koeannoksena 5 - 10 mg parenteraalisesti viikkoa ennen hoidon aloittamista. Suositeltu aloitusannos on 7,5 mg metotreksaattia **kerran viikossa** annosteltuna ihon alle. Annosta nostetaan asteittain, mutta yleensä metotreksaatin viikkoannos ei saa olla enempää kuin 25 mg. Yli 20 mg viikkoannoksiin voi liittyä toksisuuden merkittävä lisääntyminen, erityisesti luuydinsuppressio. Hoitovaste on yleensä odotettavissa noin 2 - 6 viikon kuluttua. Kun haluttu hoitovaste on saavutettu, annosta täytyy vähentää asteittain mahdollisimman pieneen tehokkaaseen ylläpitoannokseen.

### Suurin viikkoannos

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 sairastavilla potilailla*

- Induktiohoito:  
25 mg viikossa ihon alle.  
Hoitovaste on odotettavissa noin 8-12 viikon kuluttua.
- Ylläpitohoito:  
15 mg viikossa ihon alle.

Kokemukset pediatrien potilaiden hoidosta ovat riittämättömät Metoject PEN suosittelunsa Crohnin taudin hoitoon näillä potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Metoject PEN tulee annostella varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annos tulee säätää seuraavasti:

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

Ks. kohta 4.3.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Metotreksaatti on annosteltava suurta varovaisuutta noudattaen tai ei ollenkaan potilaille, joilla on tai on ollut merkittävä, etenkin alkoholiperäinen maksasairaus. Jos bilirubiinitaso on > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksaatti on vasta-aiheinen.

Täydellinen vasta-aiheiden luettelo, ks. kohta 4.3.

#### *Käyttö iäkkäille*

Annoksen pienentämistä tulee harkita iäkkäillä potilailla, sillä iän myötä maksan ja munuaisten toiminta heikentyy ja folaattivarasto supistuu.

#### *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 annostelun lopettaminen olla välttämätöntä (ks. kohdat 5.2 ja 4.4).

#### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on vain kertakäyttöön.

Metoject PEN-injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä annetaan aina ihon alle

Lääkäri päättää hoidon kokonaisuudesta.

Metoject PEN-injektionestettä sisältävän kynän käyttöohjeet löytyvät kohdasta 6.6.

Kynän koko sisältö on käytettävä.

Huom.:

Jos annostelu vaihdetaan oraaliseen parenteraaliseksi, saattaa annoksen pienentäminen olla välttämätöntä, koska oraalisen annostelun jälkeen metotreksaatin hyötyosuus vaihtelee.

Foolihappolisää voidaan harkita nykyisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Metoject PEN on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2),

- alkoholin väärinkäyttö,
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min, ks. kohdat 4.2 ja 4.4),
- olemassa olevat veridyskrasiat, esim. luuydinhyppoplasia, leukopenia, trombositopenia tai vaikea anemia,
- vaikeat, akuutit tai krooniset infektiot kuten tuberkuloosi ja HIV tai muu immuunikato,
- suuontelon haavaumat ja tiedossa olevat aktiiviset maha-suolikanavan haavaumat,
- raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6),
- samanaikainen rokotus elävillä rokotteilla.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on selkeästi informoitava siitä, että hoito annetaan **kerran 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 määrätä metotreksaattihoidon, ja hoito on tehtävä tällaisen lääkärin valvonnassa. Vakavien tai jopa kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten mahdollisuuden takia lääkärin tulee ehdottomasti selvittää potilaalle hoitoon liittyvät riskit ja suositeltavat turvatoimet.

##### Suosittelavat tutkimukset ja turvatoimet

*Ennen metotreksaattihoidon aloittamista tai hoitotauon jälkeen tapahtuvaa hoidon uudelleenaloittamista*

Täydellinen verenkuvaa ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet, maksaentsyymit, bilirubiini, seerumin albumiini, keuhkoröntgen ja munuaisten toimintakokeet. Jos kliinisesti aiheellista, 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 nostetaan.

1. Suun ja nielun tutkiminen **limakalvomuutosten** varalta
2. **Täydellinen verenkuvaa** ja erittelylaskenta sekä verihiutaleet. Metotreksaatti voi äkillisesti estää verenmuodostusta jopa ilmeisen turvallisia annoksia käytettäessä. Jos leukosyytti- tai verihiutalearvot laskevat huomattavasti, on hoito keskeytettävä välittömästi ja potilaalle on annettava asianmukainen tukihoito. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan mahdollisista infektioon viittaavista merkeistä ja oireista. Hematotoksisia valmisteita (esim. leflunomidi) samanaikaisesti käytettäviä potilaita tulee tarkkailla huolella verenkuvan ja verihiutaleiden 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 kehittyä mitään 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 hepatotoksille lääkevalmisteille tai kemikaaleille, sekä pidentynyt metotreksaattihoidon tai 1,5 g tai sitä korkeammat kumulatiiviset annokset.

Maksaentsyymien määräytyminen seerumista: Tilapäistä transaminaasiarvojen kaksin- tai kolminkertaistumisesta 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 metotreksaattihoidon aikana 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 kohota potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämä voi aiheuttaa vakavia häiritseviä vaikutuksia. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. iäkkäillä), potilaita tulee seurata tiheämmin. Tämä koskee erityisesti niitä tilanteita, kun samanaikaisesti annostellaan metotreksaatin eliminoitumiseen vaikuttavia lääkkeitä, jotka aiheuttavat munuaisvaurioita (esim. steroideihin kuulumattomat 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 metotreksaattista 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 alveolaarista verenvuotoa käytettäessä metotreksaattia reumatologisissa ja muissa samankaltaisissa 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 rokotusta elävillä rokotteilla.

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

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

Sädehoidon aiheuttama dermatiitti ja auringonpolttamukset voivat ilmaantua uudelleen metotreksaattihoidon aikana (recall-ilmio). Psoriaasileesiot voivat pahentua ultraviolettihoitoon ja samanaikaisen metotreksaattiannostelun aikana.

Metotreksaatin eliminaatio vähenee potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (askites, pleuraaliset effuusiot). Näitä potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti toksisuuden varalta, ja heidän

annostaan tulee pienentää tai joissakin tapauksissa metotreksaatin annostelu 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 kohtalaiseen tai vaikeaan psoriaasiin, johon ei ole saatu riittävää vastetta paikallisilla hoitomuodoilla, mutta vasta, kun diagnoosi on varmistettu biopsialla ja/tai ihotautilääkärin konsultaation jälkeen.

Enkefalopatiaa/leukoencefalopatiaa on ilmoitettu metotreksaattihoidon saavilla syöpäpotilailla, eikä niitä voida sulkea pois annettaessa metotreksaattihoidon 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 vähentää hedelmällisyyttä, koska se vaikuttaa spermatogeneesiin ja oogeneesiin annostelun aikana – kuitenkin niin, että vaikutukset saattavat olla palautuvia, kun hoito päättyy.

#### **Teratogeenisuus –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 Metoject PEN -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) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Pediatriset potilaat

Käyttöä alle 3-vuotiaille lapsille 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**

#### Dityppioksidi

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

### Alkoholi, hepatotoksiset lääkevalmisteet, hematotoksiset lääkevalmisteet

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

Yhdessä metotreksaattihoidon kanssa annettavat retinoidit, esim. asitreiini tai etretinaatti, lisäävät maksatoksisuuden 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. salisylaattit, hypoglykemialääkkeet, diureetit, sulfonamidit, difenyylihydantoinit, tetrasykliinit, kloramfenikoli ja p-aminobentsoiinihappo ja happamat tulehduslääkkeet, jotka siksi samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä toksisuutta.

Probenesidi, heikot orgaaniset hapot, pyratsolit ja steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet  
Probenesidi, heikot orgaaniset hapot kuten loop-diureetit sekä pyratsolit (fenylibutatsoni) voivat heikentää metotreksaatin eliminaatiota ja nostaa seerumipitoisuuksia ja siten lisätä hematologista toksisuutta. Toksisuus saattaa myös lisääntyä kun matala-annoksiseen metotreksaattiin yhdistetään steroideihin kuulumattomia 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 annostelu saattaa lisätä metotreksaatin toksisuutta. Erityistä huomiota tulee sen vuoksi kiinnittää olemassa olevan foolihaponpuutoksen esiintymiseen.

### Foolihappoa tai foliinihappoa sisältävät valmisteet

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

### Muut reumalääkkeet

Metotreksaatin toksisten vaikutuksien ei yleensä odoteta lisääntyvän, kun Metoject PEN annostellaan 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 nostaa merkaptopuriinin plasmatasoja. Annoksen säätäminen saattaa sen takia olla tarpeen kun käytetään metotreksaatin ja merkaptopuriinin yhdistelmää.

### Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien, kuten omepratsolin tai pantopratsolin, samanaikaisella annostelulla 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 klinisen 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 syöpätautien käyttöaiheissa (ks. kohta 4.3). Jos raskaus kuitenkin alkaa metotreksaattihoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä sen lopettamisen jälkeen, lääkärin on kerrottava potilaalle hoitoon liittyvistä lapsen kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskeistä. Lisäksi on tehtävä ultraäänitutkimuksia sikiön normaalin kehittymisen varmistamiseksi.

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



Metotreksaatti on ihmisille voimakas teratogeeni, joka suurentaa spontaanien keskenmenojen, sikiön kasvun hidastumisen ja synnyntäisten 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 synnyntäisiä 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 synnyntäisten epämuodostumien esiintyvyyden odotetaan olevan suurempi.

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

### Imetys

Metotreksaatti erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska imetys lääkityksen aikana voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vauvoille, Metoject PEN on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Siksi imetys on keskeytettävä 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**

Metoject PEN-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana voi esiintyä keskushermosto-oireita kuten väsymystä ja heitehuimausta.

## **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, ruokahaluttomuus ja epänormaali maksan toimintakokeet, esim. kohonnut ALAT, ASAT, bilirubiini, 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 hematopoieettisen 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 ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

### 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: lymfooma (katso alla oleva ”kuvaus”).

#### Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia, anemia, trombosytopenia.

Melko harvinainen: pansytopenia.

Hyvin harvinainen: agranulosytoosi, vaikeat luuydinsuppressiojaksot, lymfoproliferatiiviset sairaudet (katso alla oleva ”kuvaus”).

Tuntematon: eosinofilia.

#### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, hypogammaglobulinemia.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: diabeteksen alkaminen.

#### 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 (interstitielli pneumoniitti) viittaavia oireita ovat: kuiva, limaa tuottamaton yskä, hengenahdistus ja kuume.

Harvinainen: keuhkofibroosi, *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuume, hengenahdistus ja keuhkoastma, pleuraalinen effuusio.

Tuntematon: nenäverenvuoto, keuhkojen alveolaarinen verenvuoto.

#### Ruuan sulatuselimistö

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

Yleinen: suuhaavaumat, 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 maksan rasvoittuminen, seerumin albumiinitason pieneneminen.

Harvinainen: akuutti hepatiitti.

Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta.

#### Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: eksanteema, eryteema, pruritus.

Melko harvinainen: valoherkkyys, hiustenlähtö, reumakyhmyjen lisääntyminen, ihon haavaumat, vyöruusu, vaskuliitti, herpetiformiset iho-oireet, urtikaria.

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

Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), kynsien pigmenttimuutosten lisääntyminen, akuutti paronychia, furunkuloosi, telangiektasia.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi.

Harvinainen: rasisuurmurtuma.

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, haavojen paranemishäiriöt.

Tuntematon: astenia, injektiokohdan nekroosi.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Lymfooma/lymfoproliferatiiviset sairaudet: joitakin yksittäisiä lymfooman ja muiden lymfoproliferatiivisten sairauksien tapauksia on ilmoitettu, mutta yleensä ne ovat hävinneet metotreksaattihoidon päätyttyä.

Metotreksaatin annostelu ihon alle on paikallisesti hyvin siedetty. Vain lieviä paikallisia ihoreaktioita (kirvely, eryteema, turvotus, värinmuutos, pruritus, vaikea kutina, kipu) havaittiin, ja ne vähenivät hoidon aikana.

#### 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  
00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Yliannostusoireet

Metotreksaatin toksisuus kohdistuu lähinnä hematopoeettiseen järjestelmään.

### 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 alkalisiaatio saattavat olla aiheellisia metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisen ehkäisemiseksi munuaistiehyissä. Hemodialyysin ja peritoneaaldialyysin 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: muut immunosuppressiiviset lääkeaineet; 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 reduktiaasia, 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 nousu tulehduskohdissa edistää näitä vaikutuksia.

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

Crohnin tautia sairastavilla potilailla 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  $m^2$ ), 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 lähes täysin.

### Jakautuminen

Noin 50 % metotreksaatista sitoutuu seerumin proteiineihin. Kudoksiin jakautumisen jälkeen korkeita polyglutamaatin muodossa olevia pitoisuuksia löytyy erityisesti maksasta, munuaisista ja pernasta, joissa ne säilyvät viikkoja tai kuukausia. Pieninä annoksina annosteltuna hyvin pieniä metotreksaattimääriä kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen. Loppuvaiheen puoliintumisaika on keskimäärin 6 - 7 tuntia ja siinä esiintyy huomattavaa vaihtelua (3 - 17 tuntia). Puoliintumisaika voi normaaliin nähden nelinkertaistua potilailla, joilla on kolmas jakautumistila (pleuraalinen effuusio, askites).

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Metotreksaatti erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa ensisijaisesti munuaisten kautta glomerulussuodatuksen avulla ja aktiivisena proksimaalisissa tiehyissä. Metotreksaatista noin 5 - 20 % ja 7-hydroksimetotreksaatista 1 - 5 % eliminoituu sapen kautta. Enterohepaattinen verenkierto on huomattava.

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 säätämiseen)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)  
Vesi injektioita varten

### **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 25 °C:ssa. Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty kynä, jonka sisällä on väritön (lasinen) esitäytetty ruisku, jossa on männän pysäytin (klooributyylimuokkia) ja istutettu injektioneula. Ruisku on varustettu ulkoisella injektointilaitteella (kynä).

### Pakkauskoot:

Esitäytetyt kynät sisältävät joko 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) tai 0,6 ml (30 mg) liuosta. 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 ja 24 esitäytettyä kynää/pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen käsittelyssä ja hävittämisessä tulee noudattaa paikallisia ohjeita. Raskaana olevat terveydenhuoltohenkilöt eivät saa käsitellä ja/tai annostella Metoject PEN-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.

### **Ohje ihon alle injektointiin**

Parhaita injektioalueita ovat:

- Reisien yläosa
- Vatsan alue (mutta ei navan ympäritys)

1. Puhdista injektio kohta ja sitä ympäröivä alue.
2. Vedä korkki irti suorassa.
3. Purista injektio kohtaa niin, että sormien väliin muodostuu ihopoimu.
4. Ihopoimua pitää puristaa niin kauan, kunnes Metoject PEN on vedetty pois ihosta injektioinnin jälkeen.
5. Paina Metoject PEN tukevasti ihoa vasten 90 asteen kulmassa, jotta painikkeen lukitus vapautuu. Paina painike alas (kynästä kuuluu napsahdus injektioinnin alkamisen merkiksi).
6. Pidä Metoject PEN -kynää iholla niin pitkään, kunnes olet injektioinnin kynän koko sisällön. Jos kynä poistetaan iholta liian aikaisin, osa lääkkeestä jää injektioimatta. Injektiointi kestää korkeintaan 5 sekuntia.
7. Vedä Metoject PEN pois ihosta samassa 90 asteen kulmassa.
8. Neulansuojus laskeutuu automaattisesti neulan ympärille ja lukittuu paikalleen.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

Puh: +49 4103 8006-0

Faksi: +49 4103 8006-100

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7.5 mg 30734  
10 mg 30735  
12.5 mg 30736  
15 mg 30737  
17.5 mg 30738  
20 mg 30739  
22.5 mg 30740  
25 mg 30741  
27.5 mg 30742  
30 mg 30743

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 heinäkuu 2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 syyskuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.06.2020