

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metoject 50 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 50 mg μεθοτρεξάτης (ως δινατρικό άλας της μεθοτρεξάτης).

- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,15 ml περιέχει 7,5 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,20 ml περιέχει 10 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,25 ml περιέχει 12,5 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,30 ml περιέχει 15 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,35 ml περιέχει 17,5 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,40 ml περιέχει 20 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,45 ml περιέχει 22,5 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,50 ml περιέχει 25 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,55 ml περιέχει 27,5 mg μεθοτρεξάτης.
- 1 προγεμισμένη σύριγγα 0,60 ml περιέχει 30 mg μεθοτρεξάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.
Διαυγές, καστανοκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Metoject ενδείκνυται για την αντιμετώπιση

- της ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς,
- των πολυαρθρικών μορφών βαριάς, ενεργού νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η ανταπόκριση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ανεπαρκής,
- της βαριάς, ανθεκτικής σε θεραπεία, εξουθενωτικής ψωρίασης, η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας όπως η φωτοθεραπεία, PUVA, και τα ρετινοειδή, και της βαριάς ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς,
- της ήπιας έως μέτριας νόσου του Crohn είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε ενήλικες ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία στις θειοπουρίνες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σημαντική προειδοποίηση σχετικά με τη δοσολογία του Metoject (μεθοτρεξάτη)
Στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας, και της νόσου του Crohn, το Metoject (μεθοτρεξάτη) **πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά την εβδομάδα**. Τυχόν δοσολογικά σφάλματα στη χρήση του Metoject (μεθοτρεξάτη) μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Διαβάστε πολύ προσεκτικά αυτή την παράγραφο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εξειδίκευση στη χρήση μεθοτρεξάτης, οι οποίοι κατανοούν πλήρως τους κινδύνους από τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται συνήθως από επαγγελματίες υγείας. Εάν η κλινική κατάσταση το επιτρέπει, ο θεράπων ιατρός μπορεί, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, να εξουσιοδοτεί τον ίδιο τον ασθενή για την υποδόρια χορήγηση. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί στη σωστή τεχνική ένεσης κατά την αυτοχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η πρώτη ένεση Metoject θα πρέπει να γίνεται υπό άμεση ιατρική παρακολούθηση. Το Metoject ενίεται υποδορίως **μια φορά την εβδομάδα**. Ο ασθενής πρέπει αναλυτικά να ενημερώνεται για τον τρόπο χορήγησης **μια φορά την εβδομάδα**. Συνιστάται να καθορίζεται μια σταθερή, κατάλληλη ημέρα της εβδομάδας ως ημέρα της ένεσης. Η αποβολή της μεθοτρεξάτης μειώνεται σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (ασκίτης, υπεζωκοτικές συλλογές). Σε τέτοιους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα, και απαιτείται επίσης μείωση της δόσης ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης (βλ. παράγραφο 5.2 και 4.4).

Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτης **μια φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδορίως. Ανάλογα με την συγκεκριμένη δράση της νόσου και την ανεκτικότητα από τον ασθενή, η αρχική δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά κατά 2,5 mg την εβδομάδα. Γενικά, δεν πρέπει να υπερβαίνεται μια εβδομαδιαία δόση των 25 mg. Όμως, δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg/εβδομαδιαίως σχετίζονται με σημαντική αύξηση στην τοξικότητα, ιδιαίτερα με καταστολή του μυελού των οστών. Μπορεί να αναμένεται ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή μετά από περίπου 4 - 8 εβδομάδες. Όταν επιτευχθεί το θεραπευτικά επιθυμητό αποτέλεσμα, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Δοσολογία σε παιδιά και έφηβους κάτω των 16 ετών, με πολυαρθρικές μορφές νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 – 15 mg/m² επιφάνειας σώματος **μια φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη μέσω υποδόριας ένεσης. Σε περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες σε θεραπεία η εβδομαδιαία δόση μπορεί να αυξάνεται σε έως 20 mg/m² επιφάνειας σώματος **μια φορά την εβδομάδα**. Εάν, όμως, αυξηθεί η δόση, ενδείκνυται συχνότερη παρακολούθηση. Ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πρέπει πάντοτε να παραπέμπονται σε ρευματολόγο που ειδικεύεται στη αντιμετώπιση παιδιών/εφήβων.

Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά κάτω των 3 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία σε ασθενείς με κοινή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

Συνιστάται να χορηγηθεί παρεντερικά δοκιμαστική δόση των 5 – 10 mg, μια εβδομάδα πριν τη θεραπεία ώστε να ανιχνευθούν ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 7,5 mg μεθοτρεξάτης **μια φορά την εβδομάδα**, χορηγούμενη υποδορίως. Η δόση αυξάνεται σταδιακά αλλά, γενικά, δεν πρέπει να υπερβαίνεται μια εβδομαδιαία δόση των 25 mg μεθοτρεξάτης. Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 20 mg/εβδομαδιαίως μπορεί να σχετίζονται με σημαντική αύξηση στην τοξικότητα, ιδιαίτερα με καταστολή του μυελού των οστών. Γενικά, μπορεί να αναμένεται ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή μετά από περίπου 2 – 6 εβδομάδες. Όταν επιτευχθεί το θεραπευτικά επιθυμητό αποτέλεσμα, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Δοσολογία σε ασθενείς με νόσο του Crohn

- Θεραπεία εφόδου:
25 mg/εβδομάδα χορηγούμενα υποδορίως.
Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να αναμένεται μετά από περίπου 8 έως 12 εβδομάδες.
- Θεραπεία συντήρησης:
15 mg/εβδομάδα χορηγούμενα υποδορίως.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία στον παιδιατρικό πληθυσμό για να γίνει σύσταση του Metoject για τη θεραπεία της νόσου του Crohn σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μέγιστη εβδομαδιαία δόση

Η δόση πρέπει να αυξάνεται αν χρειάζεται αλλά, γενικά, δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη εβδομαδιαία δόση των 25 mg. Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να δικαιολογείται κλινικά υψηλότερη δόση, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη εβδομαδιαία δόση των 30 mg μεθοτρεξάτης καθώς θα αυξηθεί σημαντικά η τοξικότητα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Metoject πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται ως εξής:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό) Δόση

≥ 60 100 %

30 – 59 50 %

< 30 Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Metoject

Βλ. παράγραφο 4.3.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή, ή καθόλου, σε ασθενείς με σημαντική τρέχουσα ή προηγούμενη ηπατική νόσο, ιδιαίτερα αν αυτή οφείλεται στην αλκοόλη. Εάν η χολερυθρίνη είναι > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται.

Για τον πλήρη κατάλογο των αντενδείξεων, βλ. παράγραφο 4.3.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω μειωμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας καθώς και λόγω των χαμηλότερων αποθεμάτων σε φολικά τα οποία παρατηρούνται σε μεγάλη ηλικία.

Χρήση σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (υπεζωκοτικές συλλογές, ασκίτης)

Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της μεθοτρεξάτης μπορεί να παραταθεί στο 4πλάσιο της συνηθισμένης διάρκειας σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής, μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης ή, σε μερικές περιπτώσεις, διακοπή της χορήγησης της μεθοτρεξάτης (βλ. παράγραφο 5.2 και 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μια μόνο χρήση.

Το Metoject χορηγείται μέσω της υποδόριας οδού. Βλ. παράγραφο 6.6 για οδηγίες υποδόριας χρήσης.

Η συνολική διάρκεια της θεραπείας αποφασίζεται από τον γιατρό.

Σημείωση:

Σε περίπτωση αλλαγής από την από του στόματος εφαρμογή σε παρεντερική χορήγηση μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης λόγω της μεταβλητής βιοδιαθεσιμότητας της μεθοτρεξάτης μετά την από του στόματος χορήγηση.

Μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος σύμφωνα με τις τρέχουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

4.3 Αντενδείξεις

Το Metoject αντενδείκνυται σε περίπτωση

- υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2),
- κατάχρησης αλκοόλης,

- σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό, βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4),
- προϋπαρχόντων δυσκρασιών του αίματος, όπως υποπλασία του μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία, ή σημαντική αναιμία,
- σοβαρών, οξέων ή χρόνιων λοιμώξεων όπως φυματίωση, HIV ή άλλα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας,
- ελκών της στοματικής κοιλότητας και γνωστής ενεργού γαστρεντερικής ελκώδους νόσου,
- εγκυμοσύνης και θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6),
- ταυτόχρονου εμβολιασμού με ενεργό εμβόλιο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σαφώς για το ότι η θεραπεία πρέπει να χορηγείται **μια φορά την εβδομάδα** και όχι κάθε μέρα.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται στη θεραπεία πρέπει να έχουν την κατάλληλη επίβλεψη ούτως ώστε τυχόν σημεία τοξικών ενεργειών ή ανεπιθύμητων ενεργειών να ανιχνεύονται και να αξιολογούνται με την ελάχιστη δυνατή καθυστέρηση. Επομένως, η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό ή υπό την επίβλεψη γιατρού, στις γνώσεις και στην εμπειρία του οποίου περιλαμβάνεται και η χρήση θεραπειών με αντιμεταβολίτες. Λόγω της δυνατότητας σοβαρής μορφής ή ακόμα και θανατηφόρων τοξικών αντιδράσεων, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πλήρως από τον γιατρό όσον αφορά τους ενεχόμενους κινδύνους και τα συνιστώμενα μέτρα ασφαλείας.

Συνιστώμενες εξετάσεις και μέτρα ασφαλείας

Πριν την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη ή πριν την επανέναρξή της μετά από περίοδο ανάπαυσης
Πλήρες αιμοδιάγραμμα με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια, εξετάσεις ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης, λευκωματίνης ορού, ακτινογραφία θώρακος και νεφρικής λειτουργίας. Αν ενδείκνυται κλινικώς, να αποκλεισθεί η φυματίωση και η ηπατίτιδα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον μια φορά τον μήνα κατά τους πρώτους έξι μήνες και στη συνέχεια κάθε τρεις μήνες)

Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση αυξημένης συχνότητας παρακολούθησης και όταν αυξάνεται η δόση.

1. Εξέταση του στόματος και του λαιμού για τυχόν αλλαγές στους βλεννογόνους
2. Πλήρες αιμοδιάγραμμα με διαφορικό αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια. Μπορεί να σημειωθεί ξαφνικά αιμοποιητική καταστολή προκαλούμενη από τη μεθοτρεξάτη και με προφανώς ασφαλείς δόσεις. Η όποια σημαντική πτώση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων είναι ενδεικτική άμεσης διακοπής της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και κατάλληλης θεραπείας υποστήριξης. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να αναφέρουν όλα τα σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά λοίμωξης. Ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά με αιμοδιάγραμμα και αιμοπετάλια.
3. Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας: Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά ή θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχουν εμμένουσες ή σημαντικές ανωμαλίες στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, άλλες μη επεμβατικές διερευνήσεις ηπατικής ίνωσης, ή βιοψίες του ήπατος.

Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς προσωρινές αυξήσεις τρανσαμινασών στο διπλάσιο ή τριπλάσιο του ανώτερου ορίου των φυσιολογικών με συχνότητα 13 – 20 %. Εμμένουσα αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή/και μείωση στη λευκωματίνη ορού μπορεί να είναι ενδεικτική για βαριά ηπατοτοξικότητα. Σε περίπτωση εμμένουσας αύξησης των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.

Ιστολογικές αλλαγές, ίνωση και πιο σπάνια κίρρωση του ήπατος δεν δύναται να προηγούνται από μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Υπάρχουν περιπτώσεις σε κίρρωση όπου οι τρανσαμινάσες είναι φυσιολογικές. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων για την παρακολούθηση της ηπατικής κατάστασης, πέραν των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας του ήπατος σε μεμονωμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες του ασθενούς, το ιατρικό του ιστορικό και τους κινδύνους που σχετίζονται με τη βιοψία. Οι παράγοντες κινδύνου για ηπατοτοξικότητα περιλαμβάνουν προηγούμενη υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, εμμένουσα αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιστορικό ηπατικής νόσου, οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών ηπατικών διαταραχών, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία και προηγούμενη επαφή με ηπατοτοξικά φάρμακα ή χημικές ουσίες και παρατεταμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με τη μεθοτρεξάτη, δεν πρέπει να χορηγούνται επιπλέον ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εάν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο. Η κατανάλωση οινοπνεύματος πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Πρέπει να γίνεται πιο στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, καθώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, αναπτύχθηκε κίρρωση του ήπατος σε μεμονωμένες περιπτώσεις χωρίς οποιαδήποτε αύξηση στις τρανσαμινάσες.

4. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας και ανάλυση ούρων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3). Καθώς η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, πρέπει να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό στην περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, πράγμα που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι επηρεασμένη (π.χ. στους ηλικιωμένους), πρέπει η παρακολούθηση να γίνεται πιο συχνά. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης, προκαλούν νεφρική βλάβη (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα) ή που μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε διαταραχή της αιμοποίησης. Η αφυδάτωση μπορεί επίσης να επιτείνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.
5. Αξιολόγηση του αναπνευστικού συστήματος: Εγρήγορη για συμπτώματα διαταραχής της λειτουργίας των πνευμόνων και, αν χρειάζεται, εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας. Στην περίπτωση πνευμονικής πάθησης απαιτείται ταχύτερη διάγνωση και διακοπή της μεθοτρεξάτης. Πνευμονικά συμπτώματα (ιδιαίτερα ξηρός, μη παραγωγικός βήχας) ή μη ειδική πνευμονίτιδα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι ενδεικτικά μιας δυνητικά επικίνδυνης αλλοίωσης και να απαιτούν διακοπή της θεραπείας και προσεκτική διερεύνηση. Μπορεί να παρουσιαστεί οξεία ή χρόνια διάμεσος πνευμονίτιδα, συχνά συσχετιζόμενη με ηωσινοφιλία του αίματος και έχουν αναφερθεί θάνατοι. Παρόλο που είναι κλινικά μεταβλητή, θα πρέπει να αποκλείεται η λοίμωξη στον τυπικό ασθενή με πνευμονοπάθεια προκαλούμενη από τη μεθοτρεξάτη που παρουσιάζει πυρετό, βήχα, δύσπνοια, υποξαιμία και διήθημα στην ακτινογραφία θώρακα. Στην περίπτωση πνευμονικής πάθησης απαιτείται ταχεία διάγνωση και διακοπή της θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Αυτή η αλλοίωση μπορεί να σημειωθεί σε όλες τις δόσεις. Επιπλέον, έχει αναφερθεί πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία κατά τη χρήση μεθοτρεξάτης σε ρευματολογικές και σχετικές ενδείξεις. Αυτό το σύνδρομο μπορεί επίσης να σχετίζεται με αγγειίτιδα και άλλες συννοσηρότητες. Σε περίπτωση υποψίας πνευμονικής κυψελιδικής αιμορραγίας θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διερεύνησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

6. Λόγω της επίδρασής της στο ανοσοποιητικό σύστημα, η μεθοτρεξάτη μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση στα αποτελέσματα εμβολιασμών και να επηρεάσει το αποτέλεσμα ανοσολογικών εξετάσεων. Χρειάζεται επίσης ιδιαίτερη προσοχή εάν συντρέχουν ανενεργοί, χρόνιες λοιμώξεις (π.χ. έρπητας ζωστήρας, φυματίωση, ηπατίτιδα Β ή C) για λόγους ενδεχόμενης ενεργοποίησης. Κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, δεν πρέπει να γίνεται εμβολιασμός κάνοντας χρήση ενεργών εμβολίων.

Σε ασθενείς που παίρνουν χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να σημειωθούν κακοήθη λεμφώματα, οπότε, σε τέτοια περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Εάν το λέμφωμα δεν επιδειξεί σημεία αυτόματης υποχώρησης απαιτείται έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φολικών ανταγωνιστών όπως η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη έχει αναφερθεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να προκαλεί οξεία μεγαλοβλαστική πανκυτταροπενία.

Δερματίτιδα προκαλούμενη από ακτινοβολία και ηλιακά εγκαύματα μπορεί να εμφανιστεί εκ νέου κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη (αντίδραση ανάκλησης). Ψωριασικές βλάβες μπορεί να επιδεινωθούν κατά την ακτινοβόληση με υπεριώδεις ακτίνες (UV) και ταυτόχρονη χορήγηση της μεθοτρεξάτης.

Η αποβολή της μεθοτρεξάτης είναι μειωμένη σε ασθενείς με τρίτο χώρο κατανομής (ασκίτης, υπεζωκοτικές συλλογές). Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα, και απαιτείται μείωση της δοσολογίας ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, διακοπής της χορήγησης της μεθοτρεξάτης. Πρέπει να γίνεται παροχέτευση των υπεζωκοτικών συλλογών και του ασκίτη πριν την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η διάρροια και η ελκώδης στοματίτιδα μπορεί να είναι τοξικές ενέργειες και να απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας, άλλως μπορεί να σημειωθεί αιμορραγική εντερίτιδα και θάνατος από εντερική διάτρηση.

Σκευάσματα βιταμινών ή άλλα προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ ή τα παράγωγά τους μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

Για τη θεραπεία της ψωρίασης, η μεθοτρεξάτη πρέπει να περιορίζεται στη βαριά και ανθεκτική στη θεραπεία εξουθενωτική ψωρίαση η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε άλλες μορφές θεραπείας, αλλά μόνο όταν η διάγνωση έχει διαπιστωθεί με βιοψία και/ή μετά από τη συμβουλή δερματολόγου.

Εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια έχουν αναφερθεί σε ογκολογικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη και δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη σε μη ογκολογικές ενδείξεις.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) σε ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη, κυρίως σε συνδυασμό με άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η ΠΠΛ μπορεί να είναι θανατηφόρα και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νέα έναρξη ή επιδείνωση νευρολογικών συμπτωμάτων.

Γονιμότητα και αναπαραγωγή

Γονιμότητα

Έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη στον άνθρωπο προκαλεί ολιγοσπερμία, εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία και αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για σύντομη περίοδο μετά τη διακοπή της θεραπείας, καθώς και υπογονιμότητα, επηρεάζοντας τη σπερματογένεση και την ωογένεση κατά την περίοδο χορήγησής της. Τα ως άνω αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμα με τη διακοπή της θεραπείας.

Τερατογένεση -Κίνδυνος στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η μεθοτρεξάτη προκαλεί εμβρυοτοξικότητα, αποβολή και εμβρυϊκές ανωμαλίες στον άνθρωπο. Ως εκ τούτου, οι πιθανοί κίνδυνοι επίδρασης στην αναπαραγωγή, στην απώλεια κύησης και στις συγγενείς ανωμαλίες πρέπει να συζητούνται με τις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6) Πριν από τη χρήση του Metoject πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία κύησης. Εάν η θεραπεία προορίζεται για γυναίκες σε σεξουαλικά ενεργή ηλικία, πρέπει να εφαρμόζεται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της.

Σχετικά με συμβουλές αντισύλληψης σε άνδρες, βλ. παράγραφο 4.6.

Νάτριο

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά κάτω των 3 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υποξειδίο του αζώτου

Η χρήση υποξειδίου του αζώτου ενισχύει την επίδραση της μεθοτρεξάτης στον μεταβολισμό του φολικού οξέος, με αποτέλεσμα αυξημένη τοξικότητα, όπως σοβαρή, απρόβλεπτη μυελική ανεπάρκεια και στοματίτιδα. Παρόλο που η εν λόγω επίδραση μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης φυλλινικού ασβεστίου, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση υποξειδίου του αζώτου και μεθοτρεξάτης.

Αλκοόλη, ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η πιθανότητα να επιδειξει η μεθοτρεξάτη ηπατοτοξικές ενέργειες αυξάνεται από την τακτική κατανάλωση αλκοόλης και όταν, κατά τον ίδιο χρόνο, λαμβάνονται και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα και άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λεφλουνομίδη) πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή. Το ίδιο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με την συγχορήγηση αιματοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, ρετινοειδή, σουλφασαλαζίνη). Η συχνότητα εμφάνισης πανκυτταροπενίας και ηπατοτοξικότητας μπορεί να αυξάνεται όταν η λεφλουνομίδη συνδυάζεται με τη μεθοτρεξάτη.

Η συνδυασμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και ρετινοειδή, όπως είναι η ακιτρετίνη ή η ετρετινάτη, αυξάνει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

Από του στόματος αντιβιοτικά

Τα από του στόματος αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη και τα μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, μπορεί να παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία, με την αναστολή της εντερικής χλωρίδας ή την καταστολή του βακτηριακού μεταβολισμού.

Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες, τα γλυκοπεπτίδια, τα σουλφοναμίδια, η σιπροφλοξασίνη και η κεφαλοτίνη, μπορεί, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, να μειώσουν την νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης, και έτσι μπορεί να σημειωθούν αυξημένες συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στον ορό με ταυτόχρονη αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα.

Φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Η μεθοτρεξάτη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μπορεί να εκτοπιστεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες, όπως τα σαλικυλικά, τα υπογλυκαιμικά, τα διουρητικά, οι σουλφοναμίδες, οι διφαινυλδαντοΐνες, οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη και το p-αμινοβενζοϊκό οξύ, και οι όξινοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Προβενεκίδη, ασθενή οργανικά οξέα, πυραζόλες και μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες
Η προβενεκίδη, τα ασθενή οργανικά οξέα όπως τα διουρητικά της αγκύλης, και οι πυραζόλες (φαινυλβουταζόνη) μπορούν να μειώσουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης και μπορεί να αναμένονται υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό, προκαλώντας υψηλότερη αιματολογική τοξικότητα. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα αυξημένης τοξικότητας όταν συνδυάζονται χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών προϊόντων ή σαλικυλικών.

Φαρμακευτικά προϊόντα με ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών

Στην περίπτωση θεραπευτικής αγωγής με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στον μυελό των οστών (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, γλωραμφαινικόλη, πυριμεθαμίνη) απαιτείται προσοχή στην πιθανότητα έντονης διαταραχής της αιμοποίησης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν φολική ανεπάρκεια

Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που προκαλούν φολική ανεπάρκεια (π.χ. σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα μεθοτρεξάτης. Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση υπάρχουσας ανεπάρκειας φυλλικού οξέος.

Προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ ή φυλλινικό οξύ

Σκευάσματα βιταμινών ή άλλα προϊόντα που περιέχουν φυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ ή τα παράγωγά τους μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης.

Άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, δεν αναμένεται αύξηση των τοξικών ενεργειών της μεθοτρεξάτης όταν το Metoject χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα αντιρευματικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ενώσεις χρυσού, πενικιλαμίνη, υδροξυγλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη).

Σουλφασαλαζίνη

Παρόλο που ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και σουλφασαλαζίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης και ως αποτέλεσμα περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αναστολής της σύνθεσης του φυλλικού οξέος μέσω της σουλφασαλαζίνης, τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν μόνο σε σπάνιες συγκεκριμένες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια διάφορων μελετών.

Μερκαπτοπουρίνη

Η μεθοτρεξάτη αυξάνει τα επίπεδα της μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα. Ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και μερκαπτοπουρίνης μπορεί επομένως να απαιτεί ρύθμιση της δόσης.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη ή η παντοπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χορήγηση της μεθοτρεξάτης και της ομεπραζόλης έχει οδηγήσει σε καθυστερημένη νεφρική αποβολή της μεθοτρεξάτης. Σε συνδυασμό με την παντοπραζόλη, σε μια περίπτωση αναφέρθηκε αναστολή της νεφρικής αποβολής του μεταβολίτη 7-υδροξυμεθοτρεξάτη με μυαλγία και ρίγη.

Θεοφυλλίνη

Η μεθοτρεξάτη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της θεοφυλλίνης. Τα επίπεδα θεοφυλλίνης πρέπει να παρακολουθούνται όταν αυτή χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τη μεθοτρεξάτη.

Ροφήματα που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη

Υπερβολική κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη ή θεοφυλλίνη (καφές, αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη, μαύρο τσάι) πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και για τουλάχιστον 6 μήνες στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.4). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται αναφορικά με τον κίνδυνο ανωμαλιών σχετιζόμενων με τη μεθοτρεξάτη, το δε ενδεχόμενο εγκυμοσύνης πρέπει να αποκλείεται με βεβαιότητα μέσω της λήψης κατάλληλων μέτρων, π.χ. τεστ εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να διενεργούνται επανειλημμένως τεστ εγκυμοσύνης στη συχνότητα που επιβάλλει η κλινική πρακτική (π.χ. μετά από κενό αντισύλληψης). Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πρόληψη και τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης.

Αντισύλληψη σε άνδρες

Δεν είναι γνωστό εάν η μεθοτρεξάτη ανιχνεύεται στο σπέρμα. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η μεθοτρεξάτη είναι γονοτοξική σε βαθμό που ο κίνδυνος της γονοτοξικής δράσης στα σπερματικά κύτταρα να μην μπορεί να αποκλειστεί απόλυτα. Οι περιορισμένες διαθέσιμες κλινικές αποδείξεις δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανωμαλιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα σε χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg/εβδομάδα). Για υψηλότερες δόσεις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εκτίμηση των κινδύνων ανωμαλιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα. Για προληπτικούς λόγους, οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοι αυτών συνιστάται να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα ασθενή και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της λήψης μεθοτρεξάτης. Οι άνδρες δεν πρέπει να δίνουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 6 μήνες μετά τη διακοπή της μεθοτρεξάτης.

Κύηση

Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μη ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν, ωστόσο, προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και έως και έξι μήνες αργότερα, θα πρέπει να δίδεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο που διατρέχει το παιδί για επιβλαβείς επιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία, ενώ θα πρέπει να πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μελέτες σε ζώα, η μεθοτρεξάτη κατέδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 5.3). Η μεθοτρεξάτη έχει καταδειχθεί ότι έχει τερατογόνο επίδραση στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί θάνατο στο έμβρυο, αποβολές ή/και συγγενείς ανωμαλίες (π.χ. κρανιοπροσωπικές, καρδιαγγειακές, σχετιζόμενες με το κεντρικό νευρικό σύστημα και με τα άκρα).

Η μεθοτρεξάτη έχει ισχυρή τερατογόνο δράση στον άνθρωπο, με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών, περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης και συγγενών ανωμαλιών σε περίπτωση έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη.

- Αυτόματες αποβολές έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 42,5% των εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν σε θεραπεία με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg/εβδομάδα), έναντι 22,5% που αναφέρθηκε για ασθενείς με αντίστοιχες νόσους που έλαβαν θεραπεία με άλλα φάρμακα διαφορετικά της μεθοτρεξάτης.

- Μείζονες συγγενείς ανωμαλίες διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 6,6% των γεννήσεων ζώντων σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε θεραπεία με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (κάτω από 30 mg/εβδομάδα) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έναντι περίπου 4% των γεννήσεων ζώντων σε ασθενείς με αντίστοιχες νόσους που έλαβαν θεραπεία με άλλα φάρμακα διαφορετικά της μεθοτρεξάτης.

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με την έκθεση στη μεθοτρεξάτη κατά την κύηση σε δόσεις άνω των 30 mg/εβδομάδα, αναμένονται ωστόσο υψηλότερα ποσοστά αυτόματων αποβολών και συγγενών ανωμαλιών.

Όταν η μεθοτρεξάτη είχε διακοπεί πριν από τη σύλληψη, οι κυήσεις που αναφέρθηκαν ήταν φυσιολογικές.

Θηλασμός

Η μεθοτρεξάτη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, το Metoject αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Γονιμότητα

Η μεθοτρεξάτη επηρεάζει την σπερματογένεση και την ωογένεση και ενδέχεται να μειώσει τη γονιμότητα. Στον άνθρωπο, έχει αναφερθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί oligospermia, εμμηνορρυσιακή δυσλειτουργία και αμηνόρροια. Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως κούραση και ζάλη μπορεί να σημειωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Metoject έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών, πνευμονική τοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, νεφρική τοξικότητα, νευροτοξικότητα, θρομβοεμβολικά επεισόδια, αναφυλακτικό σοκ και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Οι πιο συχνά (πολύ συχνές) παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές π.χ. στοματίτιδα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, απώλεια όρεξης και μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας π.χ. αύξηση ALAT, ASAT, χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης. Άλλες συχνά (συχνές) παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, κεφαλαλγία, κούραση, υπνηλία, πνευμονία, διάμεση κυψελίτιδα/πνευμονίτιδα συχνά συσχετιζόμενη με ηωσινοφιλία, στοματικά έλκη, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα και κνησμός.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή του αιμοποιητικού συστήματος και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Χρησιμοποιούνται οι παρακάτω όροι για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά σειρά συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: Φαρυγγίτιδα.

Σπάνιες: Λοίμωξη (συμπερ. επανενεργοποίησης ανενεργού χρόνιας λοίμωξης), σήψη, επιπεφυκίτιδα.

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Πολύ σπάνιες: Λέμφωμα (βλ. «περιγραφή» παρακάτω).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία.

Όχι συχνές: Πανκυτταροπενία.

Πολύ σπάνιες: Ακοκκιοκυτταραιμία, σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές (βλ. «περιγραφή» παρακάτω).

Μη γνωστές: Ηωσινοφιλία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτικό σοκ, υπογαμμασφαιριναιμία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Επίσπευση σακχαρώδη διαβήτη.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Κατάθλιψη, σύγχυση.

Σπάνιες: Μεταβολές της διάθεσης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία, κούραση, καρηβαρία.

Όχι συχνές: Ζάλη.

Πολύ σπάνιες: Άλγος, μυϊκή εξασθένιση ή παραισθησία/υποαισθησία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης (μεταλλική γεύση), σπασμοί, μηνιγγισμός, οξεία άσηπτη μηνιγγίτιδα, παράλυση.

Μη γνωστές: Εγκεφαλοπάθεια/λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Οπτικές διαταραχές.

Πολύ σπάνιες: Διαταραγμένη όραση, αμφιβληστροειδοπάθεια.

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες: Περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδιακός επιπωματισμός.

Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες: Υπόταση, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: Πνευμονία, διάμεση κυψελίτιδα/πνευμονίτιδα συχνά συσχετιζόμενη με ηωσινοφιλία. Τα συμπτώματα που είναι ενδεικτικά δυνητικά βαριάς πνευμονικής βλάβης (διάμεση πνευμονίτιδα) είναι: ξηρός, μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια και πυρετός.

Σπάνιες: Πνευμονική ίνωση, πνευμονία *Pneumocystis jirovecii*, δύσπνοια και βρογχικό άσθμα, υπεζωκοτική συλλογή.

Μη γνωστές: Επίσταξη, πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Στοματίτιδα, δυσπεψία, ναυτία, απώλεια όρεξης, κοιλιακό άλγος.

Συχνές: Στοματικά έλκη, διάρροια.

Όχι συχνές: Γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγία, εντερίτιδα, έμετος, παγκρεατίτιδα.

Σπάνιες: Ουλίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Αιματέμεση, αιμόρροια, τοξικό megacolon.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4)

Πολύ συχνές: Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αύξηση ALAT, ASAT, αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης).

Όχι συχνές: Κίρρωση, ίνωση και λιπώδης εκφύλιση του ήπατος, μείωση λευκωματίνης ορού.

Σπάνιες: Οξεία ηπατίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός.

Όχι συχνές: Φωτοευαισθησία, τριχόπτωση, αύξηση στα ρευματικά οζίδια, δερματικό έλκος, έρπητας ζωστήρας, αγγειίτιδα, ερπητοειδές εξάνθημα του δέρματος, κνίδωση.

Σπάνιες: Αυξημένη μελάγχρωση, ακμή, πετέχειες, εκχύμωση, αλλεργική αγγειίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), αυξημένες χρωστικές αλλαγές των ονύχων, οξεία παρωνυχία, δοθιήνωση, τελαγγειεκτασία.

Μη γνωστές: Αποφολίδωση του δέρματος/απολεπιστική δερματίτιδα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία, οστεοπόρωση.

Σπάνιες: Κάταγμα από υπερβολική επιβάρυνση.

Μη γνωστές: Οστεονέκρωση γνάθου (δευτεροπαθής στις λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Φλεγμονή και εξέλκωση της ουροδόχου κύστης, νεφρική διαταραχή, διαταραχή της σύρσης.

Σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, ανουρία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών.

Μη γνωστές: Πρωτεϊνουρία.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: Φλεγμονή και εξέλκωση του κόλπου.

Πολύ σπάνιες: Απώλεια της γενετήσιας ορμής, ανικανότητα, γυναικομαστία, ολιγοσπερμία, διαταραχή της εμμηνορρυσίας, κολπικό έκκριμα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Σπάνιες: Πυρετός, διαταραχή της επούλωσης τραυμάτων.

Πολύ σπάνιες: Τοπική βλάβη (σχηματισμός άσηπτου αποστήματος, λιποδυστροφία) στο σημείο ένεσης μετά από ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση.

Μη γνωστές: Εξασθένηση, νέκρωση στη θέση ένεσης, οίδημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η εμφάνιση και ο βαθμός σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτώνται από το επίπεδο της δόσης και τη συχνότητα χορήγησης. Καθώς, όμως, μπορούν να σημειωθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμα και σε χαμηλότερες δόσεις, είναι απολύτως απαραίτητο να γίνεται παρακολούθηση των ασθενών από τον γιατρό τακτικά σε μικρά διαστήματα.

Λέμφωμα/Λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές: υπάρχουν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών λεμφώματος και άλλων λεμφοπολλαπλασιαστικών διαταραχών οι οποίες, σε ορισμένες περιπτώσεις, υποχώρησαν μόλις διακόπηκε η θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η υποδόρια εφαρμογή της μεθοτρεξάτης είναι καλά ανεκτή τοπικά. Παρατηρήθηκαν μόνο ήπιες τοπικές δερματικές αντιδράσεις (όπως αίσθηση καύσου, ερύθημα, οίδημα, δυσχρωματισμός, κνησμός, έντονη φαγούρα, πόνος), οι οποίες μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω)

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

α) Συμπτώματα υπερδοσολογίας

Η τοξικότητα της μεθοτρεξάτης επηρεάζει κυρίως το αιμοποιητικό σύστημα.

β) Μέτρα αντιμετώπισης σε περίπτωση υπερδοσολογίας

Το φολινικό ασβέστιο είναι το ειδικό αντίδοτο για την εξουδετέρωση των τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών της μεθοτρεξάτης.

Σε περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας, πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς, εντός μιας ώρας, μια δόση φολινικού ασβεστίου ίση με ή υψηλότερη από τη δόση της μεθοτρεξάτης που ελήφθη και οι δόσεις πρέπει να συνεχιστούν έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό να είναι κάτω από 10^{-7} mol/l.

Σε περίπτωση τεράστιας υπερδοσολογίας, μπορεί να είναι απαραίτητη η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων προς αποφυγή καθίζησης της μεθοτρεξάτης και/ή των μεταβολιτών της στα νεφρικά σωληνάκια. Ούτε η αιμοκάθαρση ούτε η περιτοναϊκή διύλιση έχειδειχθεί να βελτιώνουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης. Έχει αναφερθεί αποτελεσματική κάθαρση της μεθοτρεξάτης με οξεία, διακοπτόμενη αιμοκάθαρση χρησιμοποιώντας συσκευή κάθαρσης υψηλής ροής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX03
Αντιρευματικό φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία χρόνιων, φλεγμονωδών ρευματικών νόσων και πολυαρθριτικών μορφών νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Ανοσοτροποποιητικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας για τη θεραπεία της νόσου του Crohn.

Μηχανισμός δράσης

Η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος που ανήκει στην κατηγορία των κυτταροτοξικών παραγόντων γνωστοί ως αντιμεταβολίτες. Δρα με τη συναγωνιστική αναστολή του ενζύμου διυδροφολική αναγωγή και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ως προς το εάν η αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, στην αντιμετώπιση της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της χρόνιας πολυαρθρίτιδας και της νόσου του Crohn, οφείλεται σε αντιφλεγμονώδη ή ανοσοκατασταλτική ενέργεια και σε ποιο βαθμό η αύξηση στη συγκέντρωση της εξωκυττάριας αδενοσίνης που προκαλείται από τη μεθοτρεξάτη στα φλεγμαίνοντα σημεία συνεισφέρει σ' αυτές τις ενέργειες.

Οι διεθνείς κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αντικατοπτρίζουν τη χρήση της μεθοτρεξάτης ως δεύτερη επιλογή για ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι παρουσιάζουν δυσανεξία ή αποτυχία ανταπόκρισης στους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες πρώτης γραμμής όπως η άζαθειοπρίνη (AZA) ή 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη μεθοτρεξάτη για τη νόσο του Crohn σε σωρευτικές δόσεις δεν κατέδειξαν διαφορετικό προφίλ ασφάλειας της μεθοτρεξάτης από το προφίλ που είναι ήδη γνωστό. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται παρόμοιες προφυλάξεις με τη χρήση της μεθοτρεξάτης για τη θεραπεία της νόσου του Crohn όπως και στις άλλες ρευματικές και μη ρευματικές ενδείξεις της μεθοτρεξάτης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μεθοτρεξάτη απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Στην περίπτωση χορήγησης χαμηλών δόσεων (δοσολογία μεταξύ 7,5 mg/m² και 80 mg/m² επιφάνεια σώματος), η μέση βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70 %, αλλά είναι δυνατές σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ ατόμων και στο ίδιο το άτομο (25 – 100 %). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μετά από 1 – 2 ώρες.

Η βιοδιαθεσιμότητα υποδόριας ένεσης είναι σχεδόν 100 %.

Κατανομή

Περίπου το 50 % της μεθοτρεξάτης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του ορού. Κατά την κατανομή της στους ιστούς του σώματος, ανευρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις υπό τη μορφή πολυγλουταμινικών στο ήπαρ, στους νεφρούς και ιδιαίτερα στο σπλήνα, που μπορεί να παραμείνουν για εβδομάδες ή μήνες. Όταν χορηγείται σε μικρές δόσεις, η μεθοτρεξάτη περνά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ελάχιστες ποσότητες. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο 6 – 7 ώρες και επιδεικνύει σημαντική διακύμανση (3 – 17 ώρες). Ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να παραταθεί στο 4πλάσιο της κανονικής διάρκειας σε ασθενείς οι οποίοι διαθέτουν τρίτο χώρο κατανομής (υπεζωκοτική συλλογή, ασκίτης).

Βιομετασχηματισμός

Περίπου 10 % της χορηγούμενης δόσης της μεθοτρεξάτης μεταβολίζεται ενδοηπατικά. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 7-υδροξυμεθοτρεξάτη.

Αποβολή

Η απέκκριση λαμβάνει χώρα κυρίως σε αναλλοίωτη μορφή, κυρίως νεφρική μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργού έκκρισης στο εγγύς σωληνάριο.

Περίπου το 5 – 20 % της μεθοτρεξάτης και το 1 – 5 % της 7-υδροξυμεθοτρεξάτης αποβάλλονται μέσω της χολής. Υπάρχει έντονη εντεροηπατική κυκλοφορία.

Στην περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, η αποβολή καθυστερεί σημαντικά. Δεν είναι γνωστή διαταραγμένη αποβολή σχετιζόμενη με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι η μεθοτρεξάτη επηρεάζει τη γονιμότητα, είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος. Η μεθοτρεξάτη είναι μεταλλαξιογόνος *in vivo* και *in vitro*. Καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί συμβατικές μελέτες καρκινογόνου δράσης και τα στοιχεία από μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε τρωκτικά είναι αντιφατικά, η μεθοτρεξάτη θεωρείται ως **μη ταξινομήσιμη** ως προς την καρκινογόνο δράση της στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C. Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύση του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί (τύπου I) χωρητικότητας 1 ml με εφαρμοσμένη βελόνα για ένεση, συσκευασμένες σε κυψέλες. Πώματα εμφύλου από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό (τύπου I) και ράβδοι από πολυστυρένιο τοποθετημένες στα πώματα ώστε να σχηματίζεται το έμβολο της σύριγγας

ή

Προγεμισμένες σύριγγες από άχρωμο γυαλί (τύπου I) χωρητικότητας 1 ml με εφαρμοσμένη βελόνα για ένεση, συσκευασμένες σε κυψέλες. Πώματα εμφύλου από χλωροβουτυλιωμένο ελαστικό (τύπου I), ράβδοι από πολυστυρένιο τοποθετημένες στα πώματα ώστε να σχηματίζεται το έμβολο της σύριγγας και ένα σύστημα ασφαλείας προκειμένου να αποτρέπεται τραυματισμός από νύξη με βελόνα και επαναχρησιμοποίηση της βελόνας.

Συσκευασίες

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ή 0,60 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες με 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 και 24 σύριγγες με εφαρμοσμένες βελόνες για υποδόρια ένεση.

και

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ή 0,60 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε συσκευασίες με 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 και 24 σύριγγες με εφαρμοσμένες βελόνες για υποδόρια ένεση με σύστημα ασφαλείας.

και

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ή 0,60 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε ημερολογιακές συσκευασίες με 6 και 12 σύριγγες με εφαρμοσμένες βελόνες για υποδόρια ένεση.

και

Προγεμισμένες σύριγγες που περιέχουν 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml ή 0,60 ml διαλύματος είναι διαθέσιμες σε ημερολογιακές συσκευασίες με 6 και 12 σύριγγες με εφαρμοσμένες βελόνες για υποδόρια ένεση με σύστημα ασφαλείας.

Όλες οι συσκευασίες είναι διαθέσιμες με διαβάθμιση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο τρόπος χειρισμού και απόρριψης πρέπει να είναι συνεπής με αυτόν που ισχύει για άλλα κυτταροτοξικά σκευάσματα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. Έγκυρα μέλη του προσωπικού που ασχολείται με τη φροντίδα της υγείας δεν πρέπει να χειρίζονται και/ή να χορηγούν το Metoject.

Η μεθοτρεξάτη δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση μόλυνσης, η επηρεασμένη περιοχή πρέπει να ξεπλένεται αμέσως με άφθονο νερό.

Μόνο για μια χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Σε ορισμένες περιοχές το Metoject μπορεί να κυκλοφορεί με ένα σύστημα ασφαλείας προκειμένου να αποτρέπεται τραυματισμός από νύξη με βελόνα και επαναχρησιμοποίηση της βελόνας.

Οδηγίες υποδόριας χρήσης του Metoject χωρίς σύστημα ασφαλείας

Τα καλύτερα σημεία για την ένεση είναι:

- το άνω τμήμα των μηρών,
- η κοιλιά εκτός από το σημείο γύρω από τον αφαλό.

1. Καθαρίστε την περιοχή επάνω και γύρω από την επιλεγμένη θέση ένεσης, με σαπούνι και νερό ή απολυμαντικό.
2. Αφαιρέστε το πλαστικό προστατευτικό πώμα.
3. Δημιουργήστε μια πτυχή δέρματος τσιμπώντας απαλά την περιοχή στη θέση ένεσης.
4. Η πτυχή πρέπει να παραμένει σε αυτή τη θέση μέχρι να αφαιρεθεί η σύριγγα από το δέρμα αφού γίνει η ένεση.
5. Ωθήστε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα υπό γωνία 90 μοιρών.
6. Ωθήστε αργά το έμβολο και εγχύστε το υγρό κάτω από το δέρμα. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το δέρμα υπό την ίδια γωνία 90 μοιρών.

Οδηγίες υποδόριας χρήσης του Metoject με σύστημα ασφαλείας

Τα καλύτερα σημεία για την ένεση είναι:

- το άνω τμήμα των μηρών,
- η κοιλιά εκτός από το σημείο γύρω από τον αφαλό.

1. Καθαρίστε την περιοχή επάνω και γύρω από την επιλεγμένη θέση ένεσης με σαπούνι και νερό ή απολυμαντικό.
2. Αφαιρέστε το πλαστικό προστατευτικό πώμα.
3. Δημιουργήστε μια πτυχή δέρματος τσιμπώντας απαλά την περιοχή στη θέση ένεσης.
4. Η πτυχή πρέπει να παραμένει σε αυτή τη θέση μέχρι να αφαιρεθεί η σύριγγα από το δέρμα αφού γίνει η ένεση.
5. Ωθήστε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα υπό γωνία 90 μοιρών.
6. Ωθήστε αργά το έμβολο και εγχύστε το υγρό κάτω από το δέρμα σας. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το δέρμα υπό την ίδια γωνία 90 μοιρών.
7. Ένα προστατευτικό κάλυμμα θα περικλείσει αυτομάτως τη βελόνα.

Σημείωση: Το σύστημα προστασίας που ενεργοποιείται από την απελευθέρωση του προστατευτικού καλύμματος μπορεί να ενεργοποιηθεί μόνο όταν η σύριγγα έχει αδειάσει εντελώς ωθώντας πλήρως το έμβολο προς τα κάτω.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

47944/21-8-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Ιουλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Αυγούστου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Σεπτεμβρίου 2022