## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Metoject 50 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml oldat 50 mg metotrexátot tartalmaz (metotrexát-dinátrium formájában).

1 darab 0,15 ml-es előretöltött fecskendő 7,5 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,2 ml-es előretöltött fecskendő 10 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,25 ml-es előretöltött fecskendő 12,5 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,3 ml-es előretöltött fecskendő 15 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,35 ml-es előretöltött fecskendő 17,5 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,4 ml-es előretöltött fecskendő 20 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,45 ml-es előretöltött fecskendő 22,5 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 25 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,55 ml-es előretöltött fecskendő 27,5 mg metotrexátot tartalmaz.
1 darab 0,6 ml-es előretöltött fecskendő 30 mg metotrexátot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.
Átlátszó, sárgásbarna színű oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció a következő betegségek kezelésére javallt:
- felnőtt betegek aktív rheumatoid arthritise,
- súlyos, aktív, idiopathiás juvenilis arthritis polyarthritises formái, amennyiben a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekre (NSAID-okra) adott válasz elégtelen,
- súlyos, makacs, rokkantságot okozó psoriasis, amely nem reagál megfelelően más típusú gyógymódokra, például fényterápiára, PUVA-kezelésre és retinoidokra, valamint súlyos arthritis psoriatica felnőtt betegek esetében,
- enyhe-középsúlyos Crohn-betegség, monoterápiában vagy kortikoszteroidokkal kombinálva, thiopurinokra rezisztens vagy azokat nem toleráló felnőtt betegek esetében.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

**Fontos figyelmeztetés a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció (metotrexát) adagolására vonatkozóan**
A rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis, psoriasis, arthritis psoriatica és Crohn-betegség kezelése során a Metoject 50 mg/ml oldatos injekciót (metotrexát) **csak hetente egyszer szabad alkalmazni.** Az adagolási hibák a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció (metotrexát) alkalmazása során súlyos nemkívánatos reakciók kialakulásához vezethetnek, beleértve a halált is. Kérjük, nagyon alaposan olvassa el az alkalmazási előírásnak ezt a pontját.

A metotrexátot csak olyan orvosok írhatják fel, akik tapasztalattal rendelkeznek a metotrexát alkalmazásával kapcsolatban, és teljes mértékben ismerik a metotrexát-kezelés kockázatait.
A készítményt – a szokásos gyakorlatnak megfelelően – egészségügyi szakembernek kell beadnia.

Ha a klinikai helyzet megengedi, a kezelőorvos bizonyos esetekben megengedheti, hogy a beteg önmagának adja be a subcutan injekciót. A betegeknek meg kell tanítani és be kell velük gyakoroltatni a megfelelő injekciózási technikát, ha a metotrexátot maguknak fogják beadni. A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció első beadását közvetlen orvosi felügyelet mellett kell elvégezni. A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció **hetente egyszer** subcutan alkalmazandó.
A beteg figyelmét kifejezetten fel kell hívni a **heti egyszeri** adagolási sémára, függetlenül attól, hogy a gyógyszert önmagában vagy más gyógyszerkészítménnyel kombinációban alkalmazzák-e. Javasolt kijelölni a hét egyik megfelelő napját az injekciózás napjául, és a készítményt mindig ezen a napon beadni.
A metotrexát eliminációja lassabb olyan betegek esetében, akiknél a gyógyszer harmadik folyadéktérbe (ascitesbe, pleuralis folyadékgyülembe) is bekerül. Ilyen esetekben különösen gondos monitorozás szükséges a toxicitás szempontjából, és az adag csökkentése, illetve – néhány esetben – a metotrexát-kezelés leállítása szükséges (lásd 5.2 és 4.4 pont).

*Adagolás rheumatoid arthritises felnőtt betegek esetében*
A javasolt kezdő adag 7,5 mg metotrexát **hetente egyszer,** subcutan alkalmazva. A kezdő adag fokozatosan heti 2,5 mg-mal emelhető attól függően, hogy milyen mértékű az adott egyén esetében a betegség aktivitása, és mennyire tolerálja a beteg a gyógyszert. A heti adag általában nem haladhatja meg a 25 mg-ot. Heti 20 mg-os dózist meghaladó adagban végzett kezelés azonban jelentősen nagyobb mértékű toxicitással jár, különösen a csontvelő-szuppresszió tekintetében. Terápiás válasz körülbelül 4-8 hét elteltével várható a kezelésre. A kívánt terápiás hatás elérése után a dózist fokozatosan kell a legalacsonyabb, de még éppen hatékony fenntartó adagra csökkenteni.

*Adagolás idiopathiás juvenilis arthritis polyarthritises formáiban szenvedő gyermekeknél és 16 év alatti serdülőknél*
A javasolt adag 10-15 mg/testfelület m² **hetente egyszer**, subcutan injekció formájában alkalmazva. A kezelésre refrakter esetekben a heti adag legfeljebb 20 mg/testfelület m²-re emelhető, **hetente egyszer adva**. Az adag emelése esetén azonban gyakoribb ellenőrzésre van szükség.
Az idiopathiás juvenilis arthritisben szenvedő betegeket mindig be kell utalni gyermekek/serdülők kezelésére szakosodott rheumatológus szakorvoshoz.

3 év alatti gyermekeknél nem javasolt a készítmény alkalmazása, mivel ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre elegendő adat a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.4 pont).

*Adagolás psoriasis vulgarisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében*
Az idiosyncrasiás mellékhatások kimutatása érdekében javasolt a terápia megkezdése előtt egy héttel parenterálisan beadni egy 5-10 mg-os próbaadagot. A javasolt kezdő adag 7,5 mg metotrexát **hetente egyszer**, subcutan alkalmazva. A dózist fokozatosan kell emelni, a metotrexát heti adagja azonban általában nem haladhatja meg a 25 mg-ot. A heti 20 mg-os dózist meghaladó adagban végzett kezelés jelentősen nagyobb mértékű toxicitással járhat, különösen a csontvelő-szuppresszió tekintetében. Terápiás válasz általában körülbelül 2-6 hét elteltével várható a kezelésre. A kívánt terápiás hatás elérése után a dózist fokozatosan kell a legalacsonyabb, de még éppen hatékony fenntartó adagra csökkenteni.

Az adag szükség szerint emelhető, de általában nem haladhatja meg a maximálisan ajánlott 25 mg-os heti adagot. Néhány kivételes esetben klinikailag indokolt lehet a magasabb adag, de ez nem haladhatja meg a metotrexát 30 mg-os maximális adagját, mivel a toxicitás jelentősen fokozódik.

*Adagolás Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében*
- Indukciós kezelés:
  25 mg hetente egyszer, subcutan alkalmazva.
  Terápiás válasz körülbelül 8-12 hét elteltével várható a kezelésre.
- Fenntartó kezelés:
  15 mg hetente egyszer, subcutan alkalmazva.

Mivel gyermekek körében nincs elegendő tapasztalat, a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció nem ajánlott a Crohn-betegség kezelésére ebben a betegpopulációban.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek*
Vesekárosodás esetén a Metoject 50 mg/ml oldatos injekciót elővigyázatosan kell alkalmazni. Az adag meghatározása a következő módon történik:

| Kreatinin-clearance (ml/perc) | Dózis |
|---|---|
| ≥ 60 | 100% |
| 30-59 | 50% |
| < 30 | a Metoject 50 mg/ml oldatos injekciót tilos alkalmazni |

Lásd 4.3 pont.

*Májkárosodásban szenvedő betegek*
Aktuálisan fennálló vagy korábbi súlyos májbetegség – különösen alkohol okozta májkárosodás – esetén a metotrexát csak nagyfokú körültekintéssel, vagy egyáltalán nem alkalmazható. Ha a bilirubin-koncentráció meghaladja az 5 mg/dl-t (85,5 µmol/l), a metotrexát alkalmazása ellenjavallt.

Az ellenjavallatok teljes listáját lásd a 4.3 pontban.

*Alkalmazás időskorú betegek esetében*
Idős betegeknél a kor előrehaladtával beszűkülő máj- és vesefunkcióra, valamint a csökkent folsavtartalékokra tekintettel mérlegelni kell az adag csökkentését.

*Harmadik folyadéktérrel (pleuralis folyadékgyülem, ascites) rendelkező betegek*
Mivel a metotrexát felezési ideje a harmadik folyadéktérrel rendelkező betegek esetében a normál érték négyszeresére is megnyúlhat, ezért dóziscsökkentés, illetve bizonyos esetekben a metotrexát alkalmazásának leállítása válhat szükségessé (lásd 5.2 és 4.4 pont).

Az alkalmazás módja
Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri felhasználásra való.
A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció subcutan adható be. A subcutan alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A kezelés teljes időtartamát az orvos határozza meg.

Megjegyzés:
A terápia során orális alkalmazásról parenterális adagolási módra történő áttéréskor szükségessé válhat az adag csökkentése, mivel a metotrexát *per os* alkalmazása után a gyógyszer biohasznosulása megváltozhat.

Az érvényes kezelési irányelveknek megfelelően mérlegelhető a folsavpótlás.

## 4.3 Ellenjavallatok

A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció alkalmazása ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.2 pont),
- alkoholizmus esetén,
- súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance kevesebb, mint 30 ml/perc, lásd 4.2 és 4.4 pont),
- már fennálló dyscrasia a vérben, például csontvelő-hypoplasia, leukopenia, thrombocytopenia vagy jelentős anaemia esetén,
- súlyos, akut vagy krónikus fertőzések, például tuberculosis, HIV-fertőzés vagy egyéb immunhiányos tünetegyüttesek esetén,
- szájüregi fekélyek vagy ismert, aktív gastrointestinalis fekélybetegség esetén,

- terhesség és szoptatás ideje alatt (lásd 4.6 pont),
- élő kórokozókkal történő oltás mellett.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A beteget egyértelműen tájékoztatni kell arról, hogy a gyógyszert **hetente egyszer**, és nem naponta kell beadni.
A kezelésben részesülő betegeket megfelelő felügyelet alatt kell tartani, hogy az esetlegesen jelentkező toxicus hatásokat, illetve mellékhatásokat a lehető leghamarabb észlelni és értékelni lehessen. Ezért a metotrexát kizárólag olyan orvos felügyelete mellett alkalmazható, aki az antimetabolitokkal végzett kezelés terén megfelelő ismeretekkel és gyakorlattal rendelkezik. A súlyos vagy akár halálos kimenetelű toxicus reakciók lehetősége miatt a betegek részére teljes körű tájékoztatást kell nyújtani a kezelés kockázataival és a javasolt óvintézkedésekkel kapcsolatban.

Javasolt vizsgálatok és óvintézkedések

*A metotrexát-kezelés megkezdése vagy gyógyszermentes időszakot követő újrakezdése előtt*
Teljes vérkép minőségi vérképpel, thrombocytaszámmal, májenzimek, bilirubin, szérum albumin, mellkasröntgen és vesefunkciós paraméterek meghatározása. Amennyiben klinikailag indokolt, a tuberculosis és a hepatitis lehetőségét ki kell zárni.

*A kezelés során*
Az első két hétben hetente, majd a következő hónapban kéthetente; ezt követően, az elkövetkező hat hónapban, a fehérvérsejtszámtól és a beteg stabilitásától függően legalább havonta egyszer, majd mindezeket követően háromhavonta szükséges elvégezni az alábbi vizsgálatokat.
Gyakoribb kivizsgálásra lehet szükség az adag emelése esetén. Különösen idős betegeknél kell rövid időközönként vizsgálni a korai toxicitás jeleit.

1. A száj és a torok vizsgálata a nyálkahártya elváltozásainak szempontjából.

2. Teljes vérkép minőségi vérképpel és thrombocytaszám meghatározással. A metotrexát látszólag biztonságos adag alkalmazása esetén is okozhat hirtelen kialakuló vérképzőszervi szuppressziót. Nagymértékű fehérvérsejtszám- vagy thrombocytaszám-csökkenés esetén a gyógyszerkészítmény alkalmazását azonnal be kell szüntetni, és meg kell kezdeni a megfelelő támogató kezelést. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy jelezzen minden fertőzésre utaló jelet és tünetet. Az egyidejűleg hematotoxicus gyógyszerkészítményekkel (például leflunomid) is kezelt betegek vérképét és thrombocytaszámát gyakran kell ellenőrizni.

3. Májfunkciós vizsgálatok: Nem indítható kezelés, illetve a már megkezdett kezelést le kell állítani, ha a májfunkciós vizsgálatok, a májfibrózis más, nem invazív vizsgálatai vagy a májbiopsziás vizsgálatok tartósan fennálló vagy jelentős eltéréseket mutatnak.

   A betegek 13–20%-ánál számoltak be a transzaminázok szintjében bekövetkezett, a normál tartomány felső határának két- vagy háromszorosát meghaladó mértékű, átmeneti emelkedésről. A májenzimek szintjének tartós emelkedése, illetve a szérumalbumin szintjének csökkenése súlyos hepatotoxicitást jelezhet. Ha a májenzimértékek tartósan növekednek, meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását.

   A szövettani elváltozások, a fibrózis és ritkábban a májcirrózis kialakulását nem feltétlenül előzik meg kóros májfunkciós teszteredmények. A cirrózis fennállása során előfordulnak olyan esetek, amikor a transzaminázok szintje nem mutat eltérést. Ezért a májfunkciós vizsgálatok mellett a máj állapotának ellenőrzésére szolgáló nem invazív diagnosztikai módszerek elvégzését is meg kell fontolni. A májbiopszia elvégzését egyénenként kell megfontolni, figyelembe véve a beteg társbetegségeit, kórtörténetét és a biopsziával kapcsolatos kockázatokat. A hepatotoxicitás kockázati tényezői közé tartozik a régebb óta fennálló túlzott alkoholfogyasztás, a tartósan magas májenzimszintek, a kórtörténetben szereplő májbetegség, a családi kórtörténetben szereplő örökletes májbetegségek, a diabetes mellitus vagy az elhízás és a

hepatotoxikus gyógyszerekkel vagy vegyi anyagokkal való korábbi érintkezés, valamint a hosszan tartó metotrexát-kezelés.

A metotrexát-kezelés ideje alatt egyéb hepatotoxikus gyógyszer nem adható, *kivéve, ha az feltétlenül szükséges*. Az alkoholfogyasztást kerülni kell (lásd 4.3 és 4.5 pont). Egyéb hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű szedése esetén szorosabban kell követni a májenzimek szintjét.

Fokozott óvatossággal kell eljárni az inzulinfüggő diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, mivel elszigetelt esetekben a metotrexát-kezelés során úgy alakult ki májcirrózis, hogy a transzaminázok szintje egyáltalán nem emelkedett.

4. A vesefunkciót vesefunkciós tesztekkel és vizeletvizsgálattal kell ellenőrizni (lásd még 4.2 és 4.3 pont).
Mivel a metotrexát főként a vesén keresztül választódik ki, vesekárosodás esetén várhatóan megemelkedik a szérumkoncentrációja, ami súlyos mellékhatások kialakulásához vezethet. Amennyiben a betegnél beszűkült vesefunkcióra lehet számítani (például idős betegek esetén), gyakoribb ellenőrzés szükséges. Ez különösen azokra az esetekre vonatkozik, amikor olyan gyógyszerkészítményeket alkalmaznak kombinációban, amelyek befolyásolják a metotrexát kiválasztását, vesekárosodást okoznak (például nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek) vagy vérképzőrendszeri zavarokhoz vezethetnek. A dehydratio is felerősítheti a metotrexát toxicus hatását.

5. A légzőrendszer vizsgálata: Oda kell figyelni a légzésfunkció romlására utaló tünetekre, és szükség esetén légzésfunkciós vizsgálatot kell végezni. A tüdőt érintő mellékhatások esetén gyors diagnózis és a metotrexát-kezelés leállítása szükséges. A metotrexát-kezelés alatt kialakuló, tüdőt érintő tünetek (különösen a száraz, improduktív köhögés) vagy egy aspecifikus pneumonitis potenciálisan veszélyes elváltozásra utalhat, és a kezelés megszakítását, valamint alapos kivizsgálást tesz indokolttá. Gyakran eosinophiliával kísért, akut vagy krónikus interstitialis pneumonitisről, illetve ezzel összefüggésben bekövetkezett halálesetekről számoltak be. Bár a tünetek klinikailag változatosak lehetnek, a metotrexát okozta tüdőbetegség jellemző tünetei, mint a láz, köhögés, dyspnoe, hypoxaemia és infiltrátum a mellkasröntgenen fertőzést ki kell zárni. A metotrexát okozta tüdőbetegségek nem minden estben visszafordíthatóak. Ez az elváltozás bármilyen adagolás mellett előfordulhat.
Ezen felül a reumatológiai és ezzel összefüggő javallatokban alkalmazott metotrexát esetében pulmonalis alveolaris haemorrhagiát jelentettek. Ehhez az eseményhez vasculitis és más kísérő betegségek is társulhatnak. Pulmonalis alveolaris haemorrhagia gyanúja esetén a diagnózis igazolása érdekében azonnali kivizsgálás elvégzése mérlegelendő.

6. Az immunrendszerre gyakorolt hatásánál fogva a metotrexát gyengítheti a vakcinák által kiváltott válaszreakciót, és módosíthatja az immunológiai tesztek eredményét. Különös óvatosság szükséges inaktív, krónikus fertőzések (például herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B vagy C) esetén is, mivel ezek aktiválódhatnak. Élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal tilos beoltani a betegeket metotrexát-kezelés ideje alatt.

Kis dózisú metotrexáttal kezelt betegeknél rosszindulatú lymphomák alakulhatnak ki; ez esetben a kezelést azonnal abba kell hagyni. Amennyiben a lymphoma nem mutatja spontán regresszió jeleit, citotoxicus kezelést kell kezdeni.

Metotrexát és folsav-antagonisták, például trimetoprim/szulfametoxazol együttes alkalmazásakor ritka esetekben akut megaloblastos pancytopenia fellépéséről számoltak be.

Bőrtoxicitás
A metotrexát-kezeléssel összefüggésben többnyire leukopenia, thrombocytopenia és nyálkahártya-laesiókkal kísért (lásd 4.8 pont) epidermalis necrosisról számoltak be, mely a Stevens-Johnson-szindrómához (SJS) vagy a toxicus epidermalis necrolysishez (TEN) hasonló klinikai képet mutathat. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket

arra, hogy ezek észlelésekor haladéktalanul forduljanak orvoshoz. Ezen reakciókra utaló jelek és tünetek esetén a metotrexát alkalmazását azonnal le kell állítani, és megfelelő terápiát kell elindítani. Az epidermalis necrosis kezelésére folinsav alkalmazását írták le. A metotrexát-kezelést mindaddig nem szabad újrakezdeni, amíg az SJS és a TEN kialakulásának lehetősége kizárásra nem kerül.

Fényérzékenység
Néhány metotrexátot szedő egyénnél túlzott napégési reakcióban megnyilvánuló fényérzékenységet figyeltek meg (lásd 4.8. pont). Az intenzív napfénynek vagy UV-sugaraknak való kitettséget kerülni kell, kivéve, ha orvosilag indokolt. A betegeknek megfelelő fényvédelmet kell alkalmazniuk, hogy megvédjék magukat az intenzív napfénytől.

Korábbi besugárzás okozta dermatitis és napégés jelei ismét megjelenhetnek metotrexát-kezelés mellett („recall" jelenség). A psoriasisos bőrelváltozások metotrexát és UV-sugárzás együttes alkalmazásának idején súlyosbodhatnak.

A metotrexát kiválasztása lassabb olyan betegek esetében, akiknél harmadik folyadéktér (ascites, pleuralis folyadékgyülem) van jelen. Ilyen esetekben különösen gondos monitorozás szükséges a toxicitás szempontjából, és az adag csökkentése, illetve – egyes esetekben – a metotrexát-kezelés leállítása szükséges. A pleuralis folyadékgyülemet és ascitest a metotrexát-kezelés megkezdése előtt le kell csapolni (lásd 5.2 pont).

A kezelés toxicus hatásai miatt hasmenés és stomatitis ulcerosa alakulhat ki, ami a terápia megszakítását teszi szükségessé. Amennyiben a terápia leállítása nem történik meg, haemorrhagiás enteritis, és bélperforáció okozta halálozás következhet be.

A folsavat, folinsavat vagy származékaikat tartalmazó vitamin- vagy egyéb készítmények csökkenthetik a metotrexát hatékonyságát.

Psoriasis esetén csak az egyéb terápiákra nem megfelelően reagáló, súlyos, makacs, rokkantságot okozó kórképek kezelhetők metotrexáttal, és csak abban az esetben, ha a diagnózist biopszia eredménye és/vagy bőrgyógyászati konzílium alapján állították fel.

Metotrexát-kezelésben részesülő onkológiai betegeknél encephalopathiáról/leukoencephalopathiáról számoltak be, melyeket a metotrexát nem-onkológiai javallatokban történő alkalmazásakor sem lehet kizárni.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML)
A metotrexáttal – főként más immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinálva – kezelt betegeknél progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették. A PML halálos kimenetelű lehet, és figyelembe kell venni az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó neurológiai tüneteket mutató, immunszuppresszált betegek differenciáldiagnosztikájában.

Nátrium
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

Termékenység, terhesség és szoptatás

*Termékenység*
Jelentések szerint a metotrexát embereknél oligospermiát, menstruációs zavarokat és a menstruáció elmaradását okozza, valamint csökkenti a termékenységet a kezelés során és a kezelés leállítását követő rövid időszakban, mivel alkalmazása során hatással van a hímivarsejtek és a petesejtek képződésére – a fellépő hatások a kezelés leállítása után reverzibilisnek tűnnek.

*Teratogenitás – reproduktív kockázat*
A metotrexát embereknél embriotoxikus, vetélést és magzati fejlődési rendellenességeket okoz. Ezért a fogamzóképes nőbetegekkel meg kell beszélni a termékenységet, a vetélést és a veleszületett

fejlődési rendellenességeket érintő lehetséges kockázatait (lásd 4.6 pont). A Metoject 50 mg/ml oldatos injekció alkalmazása előtt ki kell zárni a terhességet. Fogamzóképes életkorban levő nők kezelése esetén a kezelés során és azt követően még legalább 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.
A férfiak fogamzásgátlására vonatkozó tanácsokat lásd a 4.6 pontban.

Gyermekek és serdülők
3 év alatti gyermekek esetében nem javasolt a készítmény alkalmazása, mivel ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre elegendő adat a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Dinitrogén-oxid
A dinitrogén-oxid alkalmazása fokozza a metotrexát folát-metabolizmusra gyakorolt hatását, ami nagyobb mértékű toxicitáshoz vezet, mint például súlyos, előre nem jelezhető myelosuppressio és stomatitis. Bár ez a hatás kalcium-folinát adásával csökkenthető, a dinitrogén-oxid és a metotrexát egyidejű alkalmazása kerülendő.

Alkohol, hepatotoxicus gyógyszerek, haematotoxicus gyógyszerek
A metotrexát májkárosító hatásának valószínűségét fokozza a rendszeres alkoholfogyasztás, illetve egyéb hepatotoxicus gyógyszerek egyidejű szedése (lásd 4.4 pont). Az egyidejűleg hepatotoxicus gyógyszerkészítményekkel (például leflunomid) is kezelt betegeket fokozott körültekintéssel kell ellenőrizni. Ugyanez vonatkozik a haematotoxicus gyógyszerek (például leflunomid, azatioprin, retinoidok, szulfaszalazin) egyidejű szedésére is. Leflunomid és metotrexát együttes alkalmazása esetén fokozott lehet a pancytopenia és a hepatotoxicitás előfordulási gyakorisága.

A metotrexáttal és retinoidokkal (például acitretin, etretinát) végzett kombinációs kezelés fokozza a hepatotoxicitás kockázatát.

Szájon át adott antibiotikumok
A szájon át adott antibiotikumok, például a tetraciklinek, a klóramfenikol és a nem felszívódó, széles spektrumú antibiotikumok befolyásolhatják a metotrexát enterohepaticus körforgását azáltal, hogy gátolják a bélflóra baktériumait, illetve gátolják a bakteriális anyagcserét.

Antibiotikumok
Az antibiotikumok, például a penicillinek, glikopeptidek, szulfonamidok, a ciprofloxacin és a cefalotin egyedi esetekben olyan mértékben csökkenthetik a metotrexát renális clearance-ét, hogy a megnövekedett szérumkoncentráció haematologiai és gastrointestinalis toxicitás kialakulásához vezethet.

Plazmafehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszerkészítmények
A metotrexát kötődik a plazmafehérjékhez, és ezáltal egyéb, ugyancsak fehérjékhez kötődő gyógyszerek (például szalicilátok, antidiabetikumok, diuretikumok, szulfonamidok, difenil-hidantoinok, tetraciklinek, klóramfenikol, p-amino-benzoesav és savas kémhatású gyulladáscsökkentők) leszoríthatják a fehérjekötésből; ezért együttes adásuk fokozott toxicitáshoz vezethet.

Probenecid, gyenge szerves savak, pirazolok és nem-szteroid gyulladáscsökkentők
A probenecid és gyenge szerves savak, például kacsdiuretikumok és pirazolok (fenilbutazon) csökkenthetik a metotrexát kiválasztását. Ezáltal várhatóan nő a szérumkoncentrációja és fokozódik a haematologiai toxicitása. Kis dózisú metotrexát és nem-szteroid gyulladáscsökkentők vagy szalicilátok együttes alkalmazása esetén is fokozódhat a toxicitás.

Csontvelőt károsító gyógyszerkészítmények
Csontvelő-szuppressziót okozó gyógyszerekkel (például szulfonamidok, trimetoprim-szulfametoxazol, klóramfenikol, pirimetamin) történő kezelés esetén, a kifejezett vérképzési zavarok kialakulásának lehetősége miatt fokozott figyelemre van szükség. A metamizol és a metotrexát egyidejű alkalmazása

fokozhatja a metotrexát hematotoxikus hatását, különösen idős betegeknél. Ezért az együttes alkalmazást kerülni kell.

Folsavhiányt okozó gyógyszerkészítmények
Folsavhiányt okozó gyógyszerek (például szulfonamidok, trimetoprim-szulfametoxazol) együttes alkalmazása fokozhatja a metotrexát toxicitását. Ezért fokozott körültekintés javasolt, amennyiben már eleve folsavhiány áll fenn.

Folsavat vagy folinsavat tartalmazó készítmények
A folsavat, folinsavat vagy származékaikat tartalmazó vitamin- vagy egyéb készítmények csökkenthetik a metotrexát hatékonyságát.

Egyéb reumaellenes gyógyszerkészítmények
Általában nem várható a metotrexát toxicitásának fokozódása a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció egyéb reumaellenes gyógyszerkészítményekkel (például aranyvegyületek, penicillamin, hidroxikloroquin, szulfaszalazin, azatioprin) történő együttes alkalmazásakor.

Ciklosporin
A ciklosporin fokozhatja a metotrexát hatásosságát és toxicitását. Fokozott a veseműködési zavar kockázata. Ezen túlmenően a túlzott immunszuppresszió és a kapcsolódó szövődmények biológiai valószínűsége is fennáll.

Szulfaszalazin
Metotrexát és szulfaszalazin együttes alkalmazása fokozhatja a metotrexát hatékonyságát, ugyanakkor a mellékhatások előfordulási esélyét is növeli, mivel a szulfaszalazin gátolja a folsav szintézisét. Ilyen mellékhatásokat azonban csak ritkán, egyedi esetekben figyeltek meg a többféle vizsgálat során.

Merkaptopurin
A metotrexát növeli a merkaptopurin plazmaszintjét. Ezért metotrexát és merkaptopurin együttes alkalmazása esetén dózismódosítás szükséges.

Protonpumpa-gátlók
Protonpumpa-gátlók, például omeprazol vagy pantoprazol együttes alkalmazása metotrexáttal az alábbi kölcsönhatásokhoz vezethet: Metotrexát és omeprazol egyidejű alkalmazása késlelteti a metotrexát vesén keresztül történő kiválasztását. A metotrexát pantoprazollal történő kombinációja egy esetben gátolta a 7-hidroximetotrexát metabolit vesén keresztül történő kiválasztását, amit izomfájdalom és hidegrázás kísért.

Teofillin
A metotrexát csökkentheti a teofillin clearance-ét, ezért metotrexáttal történő együttes adásakor a teofillin szintjét ellenőrizni kell.

Koffeint vagy teofillint tartalmazó italok
A metotrexát-kezelés idején kerülni kell a koffein vagy teofillin tartalmú italok (kávé, koffein-tartalmú üdítőitalok, fekete tea) túlzott mértékű fogyasztását.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nőknél
A nőknek nem szabad teherbe esniük a metotrexát kezelés alatt és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a metotrexáttal végzett kezelés ideje alatt és azt követően még legalább 6 hónapig (lásd 4.4 pont). A kezelés elindítása előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a metotrexáttal összefüggő fejlődési rendellenességek kockázatáról, és megfelelő eljárásokkal, pl. terhességi teszttel teljes bizonyossággal ki kell zárni a terhesség meglétét. A kezelés ideje alatt a terhességi tesztet klinikailag

indokolt esetben (pl. a fogamzásgátlás bármilyen kihagyásakor) meg kell ismételni. A fogamzóképes nőbetegeknek tanácsot kell adni a terhesség megelőzéséről és tervezéséről.

Fogamzásgátlás férfiaknál
Nem ismert, hogy a metotrexát megjelenik-e az ondóban. A metotrexát genotoxicitását állatkísérletekben igazolták, így az ondósejtekre gyakorolt genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen. A korlátozott klinikai adatok nem jelzik a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatát az apa kisdózisú (30 mg/hét alatti) expozícióját követően. Nagyobb dózisokról nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az apa expozícióját követő fejlődési rendellenességek vagy vetélés kockázata becsülhető legyen.
Óvintézkedésként a nemi életet élő férfibetegeknek vagy női partnerüknek ajánlott megbízható fogamzásgátlást alkalmazniuk a férfibeteg kezelése során, valamint a metotrexát adásának leállítása után további 3 hónapig. A férfiak a kezelés ideje alatt, illetve a metotrexát adásának leállítását követő 3 hónapban nem adományozhatnak spermát.

Terhesség
A metotrexát nem-onkológiai javallatokban ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ha a metotrexát kezelés ideje alatt, illetve az ezt követő 6 hónapban terhesség alakul ki, a beteget orvosi tanácsadásban kell részesíteni a kezelés miatt a gyermeket érő káros hatások kockázatáról, és ultrahangos vizsgálatokkal kell meggyőződni a normális magzati fejlődésről.
Állatkísérletek során a metotrexát reproduktív toxicitását igazolták, különösen az első trimeszterben (lásd 5.3 pont). A metotrexát embereknél igazoltan teratogén; a jelentések szerint magzati halált, vetélést és/vagy veleszületett rendellenességeket okoz (pl. a fejen és az arcon, a szív- és érrendszerben, a központi idegrendszerben és a végtagokon).

A metotrexát embereknél erőteljesen teratogén hatású, terhesség során bekövetkező expozíció esetén nő a spontán vetélés, a méhen belüli fejlődés visszamaradásának és a veleszületett rendellenességek kockázata.
- A kisdózisú (30 mg/hét alatti) metotrexát kezelésben részesült terhes nők 42,5%-ánál jelentettek spontán vetélést, szemben az ugyanolyan betegségben szenvedő, metotrexáttól eltérő gyógyszerekkel kezelt nőknél észlelt 22,5%-os jelentett gyakorisággal.
- A terhességük során kisdózisú (30 mg/hét alatti) metotrexát kezelésben részesült nőknél élve születés esetén 6,6%-ban jelentkeztek súlyos születési rendellenességek, míg az ugyanolyan betegségben szenvedő, metotrexáttól eltérő gyógyszerekkel kezelt nők élve született újszülöttjeinél 4% volt ez az arány.

A terhesség alatt 30 mg/hét feletti dózisban alkalmazott metotrexátról nem áll rendelkezésre elegendő adat, de a spontán vetélések és veleszületett rendellenességek nagyobb arányára lehet számítani.
Ha a metotrexát-kezelést a fogamzás előtt felfüggesztették, normál terhességekről számoltak be.

Szoptatás
A metotrexát kiválasztódik a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőre gyakorolt súlyos mellékhatások lehetősége miatt a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Ezért Metoject 50 mg/ml oldatos injekció alkalmazását megelőzően és alkalmazásának ideje alatt a szoptatást szüneteltetni kell.

Termékenység
A metotrexát hatással van az ondósejtek és a petesejtek képződésére és csökkentheti a termékenységet. A metotrexát embereknél oligospermiát, menstruációs zavarokat és a menstruáció elmaradását okozza. A legtöbb esetben ezek a hatások a kezelés leállítása után reverzibilisnek tűnnek.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Metoject 50 mg/ml oldatos injekcióval végzett kezelés alatt előfordulhatnak központi idegrendszeri mellékhatások, például fáradtság és szédülés, így a készítmény a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket kis vagy közepes mértékben befolyásolja.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A metotrexát legsúlyosabb mellékhatásai a csontvelő-szuppresszió, a pulmonális toxicitás, a hepatotoxicitás, a nephrotoxicitás, a neurotoxicitás, a thromboemboliás események, az anaphylaxiás sokk és a Stevens–Jonhson-szindróma.

A metotrexát leggyakrabban megfigyelt (nagyon gyakori) mellékhatásai a gastrointestinalis rendellenességek, például stomatitis, dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger és étvágytalanság, valamint a rendellenes májfunkciós értékek, például emelkedett ALAT (GPT), ASAT (GOT), bilirubin és alkalikus foszfatáz. Egyéb gyakran előforduló (gyakori) mellékhatás a leukopenia, az anaemia, a thrombopenia, a fejfájás, a fáradtság, az álmosság, a pneumonia, az interstitialis alveolitis/pneumonitis gyakran eosinophilia kíséretében, a szájnyálkahártya-fekélyek, a hasmenés, az exanthema, az erythema és a pruritus.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A legfontosabb mellékhatás a vérképzőrendszer szuppressziója és a gastrointestinalis rendellenességek.

A mellékhatások előfordulási gyakoriság szerint történő rendszerezésére az alábbi csoportosítást alkalmaztuk: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Fertőző betegségek és parazitafertőzések
Nem gyakori: pharyngitis.
Ritka: fertőzés (köztük inaktív, krónikus fertőzések reaktiválódása), szepszis, conjunctivitis.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)
Nagyon ritka: lymphoma (leírását lásd lent).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori: leukopenia, anaemia, thrombopenia.
Nem gyakori: pancytopenia.
Nagyon ritka: agranulocytosis, súlyos csontvelő-szupresszió, limfoproliferatív betegségek (leírását lásd lent).
Nem ismert: eosinophilia.

Immunrendszeri betegségek és tünetek
Ritka: allergiás reakciók, anaphylaxiás sokk, hypogammaglobulinaemia.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek
Nem gyakori: diabetes mellitus kialakulása.

Pszichiátriai kórképek
Nem gyakori: depresszió, zavartság.
Ritka: hangulatzavarok.

Idegrendszeri betegségek és tünetek
Gyakori: fejfájás, fáradtság, álmosság.
Nem gyakori: szédülés.
Nagyon ritka: fájdalom, asthenia vagy paraesthesia/hypaesthesia, ízérzészavar (fémes szájíz), görcsrohamok, meningismus, acut asepticus meningitis, paralysis.
Nem ismert: encephalopathia/leukoencephalopathia.

Szembetegségek és szemészeti tünetek
Ritka: látászavarok.
Nagyon ritka: csökkent látás, retinopathia.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek
Ritka: pericarditis, pericardialis folyadékgyülem, pericardialis tamponád.

Érbetegségek és tünetek
Ritka: hypotensio, thromboemboliás események.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek
Gyakori: pneumonia, interstitialis alveolitis/pneumonitis, gyakran eosinophilia kíséretében. Potenciálisan súlyos tüdőkárosodásra (interstitialis pneumonitis) utaló tünetek: száraz, improduktív köhögés, légszomj és láz.
Ritka: pulmonalis fibrosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, légszomj és asthma bronchiale, pleuralis folyadékgyülem
Nem ismert: epistaxis, pulmonalis alveolaris haemorrhagia.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek
Nagyon gyakori: stomatitis, dyspepsia, hányinger, étvágytalanság, hasi fájdalom.
Gyakori: szájnyálkahártya-fekélyek, hasmenés.
Nem gyakori: gastrointestinalis fekélyek és vérzés, enteritis, hányás, pancreatitis.
Ritka: gingivitis.
Nagyon ritka: haematemesis, haematorrhoea, toxicus megacolon.

Máj- és epebetegségek illetve tünetek (lásd 4.4 pont)
Nagyon gyakori: rendellenes májfunkciós értékek (emelkedett GPT [ALAT], GOT [ASAT], alkalikus foszfatáz és bilirubin).
Nem gyakori: cirrhosis, fibrosis és zsíros májdegeneráció, a szérum albumin szintjének csökkenése.
Ritka: akut hepatitis.
Nagyon ritka: májelégtelenség.

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei
Gyakori: exanthema, erythema, pruritus.
Nem gyakori: fényérzékenységi reakciók, hajhullás, rheumatoid csomók növekedése, bőrfekély, herpes zoster, vasculitis, herpetiform kiütések a bőrön, urticaria.
Ritka: fokozott pigmentáció, acne, petechiák, ecchymosis, allergiás vasculitis.
Nagyon ritka: Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma), fokozott pigmentelváltozások a körmökön, akut paronychia, furunculosis, teleangiectasia.
Nem ismert: bőrhámlás/exfoliatív dermatitis, epidermális necrosis.

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei
Nem gyakori: arthralgia, myalgia, osteoporosis.
Ritka: stressz-törés.
Nem ismert: az állkapocs osteonecrosisa (másodlagosan lép fel a limfoproliferatív betegségek talaján).

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek
Nem gyakori: a húgyhólyag gyulladása és kifekélyesedése, vesekárosodás, vizelési zavar.
Ritka: veseelégtelenség, oliguria, elektrolitzavarok.
Nem ismert: proteinuria.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek
Nem gyakori: hüvelygyulladás és hüvelyi ulceratio.
Nagyon ritka: libidocsökkenés, impotencia, gynaecomastia, oligospermia, menstruációs diszfunkció, hüvelyi folyás.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
Ritka: láz, lassabb sebgyógyulás.
Nagyon ritka: helyi károsodás (steril abscessus kialakulása, lipodystrophia) az injekció helyén intramuscularis vagy subcutan alkalmazást követően.
Nem ismert: asthenia, nekrózis az injekció beadásának helyén, ödéma.

Kiválasztott mellékhatások leírása
A mellékhatások megjelenésének gyakorisága és súlyossága az adag nagyságától és a beadás gyakoriságától függ. Tekintettel arra, hogy alacsony adagok mellett is előfordulhatnak súlyos mellékhatások, elengedhetetlen, hogy a beteg rövid időközönként rendszeres kontrollvizsgálaton vegyen részt.

Lymphoma/limfoproliferatív betegségek: lymphoma és más limfoproliferatív betegségek egyedi eseteiről számoltak be, amelyek több esetben enyhültek a metotrexát-kezelés leállítása után.

A metotrexát subcutan alkalmazása helyileg jól tolerálható. Csak enyhe fokú helyi bőrreakciókat (például égő érzés, erythema, duzzanat, elszíneződés, pruritus, erős viszketés, fájdalom) figyeltek meg, melyek a kezelés során javultak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére (a részleteket lásd alább).

Nemzeti Népegészségügyi és
Gyógyszerészeti Központ
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.nngyk.gov.hu
elektronikus úton történő mellékhatás-bejelentés: https://mellekhatas.nngyk.gov.hu
e-mail: adr.box@nngyk.gov.hu

## 4.9 Túladagolás

a) A túladagolás tünetei
A metotrexát toxicitása főként a vérképzőrendszert érinti.

b) Kezelési intézkedések túladagolás esetén
A kalcium-folinát a metotrexát toxicus mellékhatásainak semlegesítésére szolgáló specifikus ellenszer.

Véletlen túladagolás esetén a toxicus metotrexát adag bevételétől számított egy órán belül a beadott metotrexáttal azonos vagy annál nagyobb mennyiségű kalcium-folinátot kell beadni intravénásan vagy intramuscularisan. Az adagolást addig kell folytatni, amíg a metotrexát szérumkoncentrációja $10^{-7}$ mol/l alá nem csökken.

Masszív túladagolás esetén a metotrexát és/vagy metabolitjainak vesetubulusokban történő kicsapódásának megelőzése érdekében megfelelő hidrálásra és a vizelet lúgosítására lehet szükség. A metotrexát kiválasztását sem a haemodialysis, sem pedig a peritonealis dialysis nem segíti elő. Hatékony metotrexát-clearance-ről számoltak be high-flux technika alkalmazásával történő akut, intermittáló haemodialysis esetén.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb immunszuppresszánsok; ATC-kód: L04AX03
Antirheumás szer, krónikus gyulladásos rheumaticus betegségek és idiopathiás juvenilis arthritis polyarthritises formáinak kezelésére. Immunmodulátor és gyulladáscsökkentő szer a Crohn-betegség kezelésére.

Hatásmechanizmus
A metotrexát az antimetabolitok néven ismert citotoxicus anyagok csoportjába tartozó folsav antagonista. A dihidrofolát-reduktáz enzim kompetitív gátlásával a DNS-szintézist gátolja. Még nem tisztázott, hogy a metotrexát hatékonysága a psoriasis, arthritis psoriatica és a krónikus polyarthritis és a Crohn-betegség kezelésében gyulladáscsökkentő vagy immunszupresszív hatásának köszönhető-e, illetve, hogy milyen mértékben járul hozzá hatásához a metotrexát okozta extracelluláris adenozin-koncentráció növekedése a gyulladásos területeken.

A nemzetközi klinikai irányelvek értelmében a metotrexát másodvonalbeli kezelésként választandó az elsővonalbeli immunmodulátorokat, úgymint az azatioprint (AZA) vagy 6-merkaptopurint (6-MP) nem toleráló, vagy ezekre nem reagáló Crohn-betegségben szenvedő betegek esetén.

A Crohn-betegség kezelésére irányuló, kumulatív metotrexát-dózisokkal végzett vizsgálatokban tapasztalt nemkívánatos események nem mutattak ki változást a metotrexát ismert biztonsági profiljában. Ezért a Crohn-betegség kezelése esetén is a metotrexát egyéb, rheumatikus és nem-rheumatikus javallataiban előírt elővigyázatossági intézkedéseket kell megtenni (lásd 4.4 és 4.6 pont).

### 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A metotrexát szájon át történő beadás után a gastrointestinalis rendszerből szívódik fel. Kis dózisú (7,5-80 mg/m² testfelület) adagolás esetén az átlagos biohasznosulás körülbelül 70%, de jelentős egyének közötti és egyénen belüli eltérések lehetségesek (25–100%). A plazma csúcskoncentrációt 1-2 óra múlva éri el.

A subcutan injekció biológiai hasznosulása közel 100%-os.

Eloszlás
A metotrexát körülbelül 50%-a kötődik plazmafehérjékhez. A test szöveteiben történő eloszlás után különösen a májban, vesékben és a lépben hetekig vagy hónapokig nagy koncentrációban van jelen, poliglutamátok formájában. Kis dózisú adagolás mellett minimális mennyiségű metotrexát jut be a cerebrospinális folyadékba. Terminális felezési ideje átlagosan 6-7 óra, azonban ebben jelentős (3-17 óra közötti) eltérések mutatkozhatnak. Felezési ideje akár a normál időtartam négyszeresére is megnyúlhat olyan betegek esetén, akiknél harmadik megoszlási folyadéktér (pleurális folyadékgyülem, ascites) van jelen.

Biotranszformáció
A beadott metotrexát adag mintegy 10%-a a májban metabolizálódik. Fő metabolitja a 7-hidroximetotrexát.

Elimináció
Kiürülése főként változatlan formában, glomerulus filtrációval és a proximális tubulusban zajló aktív szekrécióval történik.
A metotrexátnak körülbelül 5-20%-a, a 7-hidroximetotrexátnak pedig mintegy 1-5%-a ürül az epével. Jelentős az enterohepaticus körforgás.

Vesekárosodás esetén a metotrexát eliminációja jelentősen lelassul. Nem ismert, hogy a májkárosodás is lassítja-e a folyamatot.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletek azt mutatják, hogy a metotrexát csökkenti a nemző-, illetve fogamzóképességet, embryo- és foetotoxicus, valamint teratogén hatású. A metotrexát *in vitro* és *in vivo* körülmények közt egyaránt mutagén. Mivel hagyományos karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, a rágcsálókon végzett krónikus karcinogenitási vizsgálatok eredményei pedig nem voltak egyértelműek, a metotrexát humán rákkeltő hatása nem bizonyított.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Nátrium-hidroxid a pH beállításához
Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on, a fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendők a külső csomagolásban tárolandók.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A csomagolás típusa
1 ml-es, színtelen, (I-es típusú) üvegből készült előretöltött fecskendő, ráerősített injekciós tűvel, buborékcsomagolásban. Klórbutil gumiból (I-es típusú) készült dugattyúzár, és a fecskendő dugattyúját képező, a dugattyúzárhoz csatlakozó polisztirol rúd,

vagy

1 ml-es, színtelen, (I-es típusú) üvegből készült előretöltött fecskendő, ráerősített injekciós tűvel, buborékcsomagolásban. Klórbutil gumiból (I-es típusú) készült dugattyúzár, a fecskendő dugattyúját képező, a dugattyúzárhoz csatlakozó polisztirol rúd, és egy biztonsági rendszer a tűszúrásos sérülés és a tű ismételt felhasználásának megakadályozására.

Kiszerelés
0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml vagy 0,6 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendők, 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 vagy 24 fecskendőt és ráerősített subcutan injekciós tűt tartalmazó csomagolásban.

vagy

0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml vagy 0,6 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendők, 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 vagy 24 fecskendőt és biztonsági rendszerrel rendelkező, ráerősített subcutan injekciós tűt tartalmazó csomagolásban.

vagy

0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml vagy 0,6 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendők, 6 vagy 12 fecskendőt és ráerősített subcutan injekciós tűt tartalmazó naptárcsomagolásban.

vagy

0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml vagy 0,6 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendők, 6 vagy 12 fecskendőt és biztonsági rendszerrel rendelkező, ráerősített subcutan injekciós tűt tartalmazó naptárcsomagolásban.

Valamennyi kiszerelés térfogatbeosztással rendelkezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszerkészítményt az egyéb citotoxicus készítményekhez hasonlóan, a helyi előírásoknak megfelelően kell kezelni és megsemmisíteni. Terhes egészségügyi személyzet a Metoject 50 mg/ml oldatos injekcióval nem dolgozhat, azt be nem adhatja.

A metotrexát nem kerülhet a bőrre vagy a nyálkahártyára. Szennyeződés esetén az érintett területet bő vízzel azonnal le kell öblíteni.

Kizárólag egyszeri felhasználásra!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Egyes régiókban a Metoject 50 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményt biztonsági rendszerrel ellátva hozzák forgalomba a tűszúrásos sérülés és a tű ismételt felhasználásának megakadályozására.

**Subcutan alkalmazási utasítás a biztonsági rendszer <u>nélküli</u> Metoject 50 mg/ml oldatos injekció esetében**

A legmegfelelőbb testrészek az injekció beadására:
- a comb felső része,
- a has, a köldök körüli részt kivéve.

1. Tisztítsa le a kiválasztott beadási helyet és a hely körüli területet szappannal és vízzel vagy fertőtlenítőszerrel.
2. Húzza le egyenesen a műanyag védőkupakot.
3. Képezzen bőrredőt finoman összeszorítva a beadási hely körüli területet.
4. A bőrredőt végig tartani kell, amíg a fecskendőt ki nem húzza a bőrből az injekció beadása után.
5. Szúrja be teljesen a tűt a bőrbe merőlegesen (90 fokos szögben).
6. Nyomja le lassan a dugattyút, és fecskendezze be a folyadékot a bőr alá. Húzza ki a fecskendőt a bőrből, továbbra is megtartva a 90 fokos szöget.

**Subcutan alkalmazási utasítás a biztonsági rendszerrel <u>ellátott</u> Metoject 50 mg/ml oldatos injekció esetében**

A legmegfelelőbb testrészek az injekció beadására:

- a comb felső része,
- a has, a köldök körüli részt kivéve.

1. Tisztítsa le a kiválasztott beadási helyet és a hely körüli területet szappannal és vízzel vagy fertőtlenítőszerrel.
2. Húzza le egyenesen a műanyag védőkupakot.
3. Képezzen bőrredőt finoman összeszorítva a beadási hely körüli területet.
4. A bőrredőt végig tartani kell, amíg a fecskendőt ki nem húzza a bőrből az injekció beadása után.
5. Szúrja be teljesen a tűt a bőrbe, a bőr felszínére merőlegesen (90 fokos szögben).
6. Nyomja le lassan a dugattyút, és fecskendezze be a folyadékot a bőr alá. Húzza ki a fecskendőt a bőrből, továbbra is megtartva a 90 fokos szöget.
7. Egy védőborítás automatikusan körbezárja a tűt.

Megjegyzés: a védőborítás kioldása által működésbe hozott védőrendszer csak akkor aktiválható, ha a fecskendőt teljesen kiürítették a dugattyú végpontig történő lenyomásával.

**Megjegyzés:** ✠✠ (két kereszt)
Osztályozás: **II./2 csoport**
Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

| | |
|---|---|
| OGYI-T-20087/06 | (1×0,15 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/07 | (1×0,2 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/08 | (1×0,3 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/09 | (1×0,4 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/10 | (1×0,5 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel |
| OGYI-T-20087/11 | (1×0,6 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/12 | (1×0,25 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/13 | (1×0,35 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/14 | (1×0,45 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/15 | (1×0,55 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel) |
| OGYI-T-20087/136 | (1×0,15 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/137 | (1×0,2 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/138 | (1×0,3 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/139 | (1×0,4 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/140 | (1×0,5 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/141 | (1×0,6 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |
| OGYI-T-20087/142 | (1×0,25 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel) |

OGYI-T-20087/143 (1×0,35 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel)
OGYI-T-20087/144 (1×0,45 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel)
OGYI-T-20087/145 (1×0,55 ml előretöltött fecskendő, ráerősített szubkután injekciós tűvel, biztonsági rendszerrel)

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 7.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 9.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2026. szeptember 25.