

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Metoject 50 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 50 mg af metótrexati (sem metótrexattvínatríum).

0,15 ml áfyllt sprauta inniheldur 7,5 mg af metótrexati
0,20 ml áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af metótrexati
0,25 ml áfyllt sprauta inniheldur 12,5 mg af metótrexati
0,30 ml áfyllt sprauta inniheldur 15 mg af metótrexati
0,35 ml áfyllt sprauta inniheldur 17,5 mg af metótrexati
0,40 ml áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af metótrexati
0,45 ml áfyllt sprauta inniheldur 22,5 mg af metótrexati
0,50 ml áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af metótrexati
0,55 ml áfyllt sprauta inniheldur 27,5 mg af metótrexati
0,60 ml áfyllt sprauta inniheldur 30 mg af metótrexati

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tær, gulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Metoject er ætlað til meðferðar á

- virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum.
- fjölliðagigtarformi af alvarlegri, virkri sjálfvakinni barnaliðagigt, þegar svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hefur reynst ófullnægjandi.
- alvarlegum þrálátum psoriasis sem dregur úr starfsgetu, og svarar ekki nægjanlega vel öðrum meðferðum svo sem ljósameðferð, PUVA og rétínóíðum, og alvarleg psoriasis liðbólga hjá fullorðnum sjúklingum.
- vægum eða í meðallagi alvarlegum Crohns sjúkdómi, ýmist eitt sér eða samhliða barksterum, hjá fullorðnum sjúklingum sem erfitt er að meðhöndla með eða hafa óþol gagnvart tíópúrínnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtun Metoject (metótrexat)

Við meðferð við iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, psoriasis, psoriasis liðbólga, og Crohns sjúkdómi, **má aðeins nota Metoject (metótrexat) einu sinni í viku.** Röng skömmtun við notkun Metoject (metótrexat) getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. dauða. Lesið þennan kafla samantektar á eiginleikum lyfs mjög vandlega.

Metótrexat skal aðeins ávísað af læknum sem eru með sérþekkingu í notkun metótrexats og skilja fyllilega áhættuna tengda meðferð með metótrexati. Meginreglan er að heilbrigðisstarfsfólk sjái um lyfjagjöf. Ef klínískar aðstæður leyfa getur læknirinn sem sér um meðferðina, í völdum tilvikum, falið sjúklingnum sjálfum að sjá um lyfjagjöfina undir húð. Kenna verður sjúklingum og þjálfra þá í að nota rétta inndælingartækni þegar þeir sprauta sig sjálfir með metótrexati. Fyrsta inndæling með Metoject skal fara fram undir beinni yfirumsjón læknis.

Metoject er sprautað undir húð **einu sinni í viku**.

Upplýsa skal sjúklinginn sérstaklega um þessa lyfjagjöf sem er **einu sinni í viku**.

Ráðlegt er að fastsetja ákveðinn hentugan vikudag sem sprautudag.

Brotthvarf metótrexats er minna hjá sjúklingum með vökvasöfnun („third distribution space“ (skinholsvökva, fleiðruútferð)). Það þarf að fylgjast sérstaklega vel með eiturverkunum hjá þessum sjúklingum og minnka skammta, og í sumum tilfellum hætta meðferð með metótrexati (sjá kafla 5.2 og 4.4).

Skammtar hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki

Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg af metótrexati **einu sinni í viku**, gefið undir húð.

Upphafsskammtinn má auka smám saman um 2,5 mg á viku, eftir virkni sjúkdómsins hverju sinni og þoli sjúklingsins. Almenn á ekki að nota hærri vikuskammt en 25 mg. Veruleg aukning eiturverkana, einkum beinmergsbæling, fylgir hinsvegar skömmtum sem eru hærri en 20 mg/vika. Gera má ráð fyrir svörun við meðferð eftir um það bil 4-6 vikur.

Þegar þeim læknisfræðilegu áhrifum sem sóst er eftir er náð skal minnka skammtinn smám saman í minnsta mögulegan virka viðhaldsskammt.

Skammtar hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára með fjölliðagigtarform af alvarlegri, virkri sjálfvakinni barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 10-15 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA) **einu sinni í viku**, gefið undir húð.

Í þeim tilvikum þegar meðferðin er þrálát, má auka vikuskammtinn í 20 mg/m² líkamsyfirborðs/**einu sinni í viku**. Hinsvegar verður að auka tíðni eftirlits ef skammtar eru auknir.

Alltaf á að vísa sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt til sérfræðings í gigtlækningum barna og unglunga.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum < 3 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um virkni og öryggi hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4).

Skammtar hjá sjúklingum með psoriasis vulgaris og psoriasis liðbólgu

Mælt er með að gefa prufuskammt 5 – 10 mg sem stungulyf (parenteral) einni viku fyrir meðferð til að greina sérkennilegar aukaverkanir. Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg af metótrexati **einu sinni í viku**, gefið undir húð. Auka á skammtinn smám saman, en hann á almennt ekki að vera hærri en 25 mg af metótrexati á viku.

Veruleg aukning eiturverkana, einkum beinmergsbæling, fylgir skömmtum sem eru hærri en 20 mg/vika.

Gera má ráð fyrir svörun við meðferð eftir um það bil 2 – 6 vikur. Þegar þeim læknisfræðilegu áhrifum sem sóst er eftir er náð skal minnka skammtinn smám saman í minnsta mögulegan virka viðhaldsskammt.

Skömmun hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm

- Innleiðslumeðferð:
25 mg/viku gefin undir húð.
Búast má við svörun við meðferð eftir u.þ.b. 8 til 12 vikur.
- Viðhaldsmeðferð:
15 mg/viku gefin undir húð.

Ekki liggur fyrir næg reynsla hjá börnum til þess að ráðleggja Metoject til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá þessu þýði.

Hámarksskammtur á viku

Auka skal skammtinn eins og þörf krefur, en almennt á hann ekki að vera hærri en 25 mg á viku sem er hæsti ráðlagði vikuskammturinn. Í nokkrum undantekningartilfellum er klínískt hægt að réttlæta hærri skammta, en þá skal vikuskammtur ekki vera hærri en 30 mg af metótrexati þar sem eiturverkanir metótrexats munu aukast verulega.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Metoject skal nota með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skammturinn á að vera stilltur eins og hér segir:

Kreatínúthreinsun (ml/mín.)	Skammtur
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Ekki má nota Metoject

Sjá kafla 4.3

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Metótrexat skal gefa með mikilli varúð, ef yfirleitt, hjá sjúklingum með verulegan yfirstandandi eða fyrri lifrarsjúkdóm, sérstaklega ef það er vegna áfengis.

Ef bilirúbín er > 5mg/dl (85 µmol/l) þá er það frábending við notkun metótrexats.

Heildarlista yfir frábendingar er að finna í kafla 4.3.

Aldraðir

Íhuga skal lægri skammta hjá öldruðum sjúklingum vegna skertrar lifrar- og nýrnastarfsemi auk þess sem fólínsýrubirgðir minnka með auknum aldri.

Sjúklingar með vökvasöfnun („third distribution space“ (fleidruútfærð, skínuholsvökva))

Þar sem helmingunartími metótrexats getur orðið fjórfalt lengri hjá sjúklingum með vökvasöfnun, getur þurft að minnka skammta og í sumum tilfellum getur þurft að hætta gjöf metótrexats (sjá kafla 5.2 og 4.4).

Lyfjagjöf

Lyfið er einnota.

Metoject er gefið undir húð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um notkun undir húð.

Læknirinn ákveður heildar meðferðarlengdina.

Athugið:

Ef breytt er úr gjöf um munn í stungulyf getur verið nauðsynlegt að minnka skammta þar sem aðgengi metótrexats er öðruvísi þegar það er gefið um munn.

Í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar má íhuga að gefa fólínsýru.

4.3 Frábendingar

Notkun Metoject er frábending í eftirfarandi tilvikum:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)
- áfengissýki
- alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun lægri en 30 ml/mín., sjá kafla 4.2 og 4.4),
- fyrirbyggjandi blóðmei, svo sem vanþroski í beinmergsvef (bone marrow hypoplasia) hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi
- alvarlegar, bráðar eða langvinnar sýkingar svo sem berklar, HIV eða önnur einkenni ónæmisbrests

- sár í munnholi og þekkt virkt maga- eða skeifugarnarsár
- meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)
- samhliða bólusetning með lifandi bóluefnum

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brýnt skal fyrir sjúklingum að meðferðin er **einu sinni í viku** en ekki daglega. Sjúklingar sem eru í meðferð skulu vera undir nánu eftirliti til þess að einkenni hugsanlegra eiturverkana eða aukaverkana verði uppgötvuð og metin eins fljótt og mögulegt er.

Af þeim sökum á metótrexat að vera gefið af læknum, eða undir eftirliti lækna sem hafa þekkingu og reynslu af meðferð með andmetabólítum. Vegna hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum eiturverkunum, skal læknirinn upplýsa sjúklinginn vandlega um áhættuna sem fylgir meðferðinni og um þær öryggisráðstafanir sem mælt er með.

Læknisskoðanir og öryggisráðstafanir sem mælt er með

Áður en metótrexatmeðferð er hafin eða meðferð byrjuð á ný eftir hvíld, skal framkvæma

Heildarblóðtalningu með deilitalningu- og blóðkornatalningu, mælingu á lifrarendímum, bilirúbíni og albúmíni í sermi, taka röntgenmyndir af brjóstakassa og framkvæma nýrnaþróf. Útiloka skal berkla og lifrabólgu ef klínísk einkenni benda til slíks.

Meðan á meðferð stendur (að lágmarki einu sinni í mánuði fyrstu sex mánuðina og svo á þriggja mánaða fresti)

Íhuga á að hafa eftirlitið tíðara einnig þegar skammtar eru hækkaðir.

1. Skoðun á munni og hálsi til að kanna slímhúðarbreytingar.
2. Heildarblóðtalning með deilitalningu- og blóðkornatalningu. Bæling á blóðmyndun af völdum metótrexats getur komið fram skyndilega og í skömmtum sem virðast öruggir. Stöðva skal lyfjameðferðina samstundis og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð ef fjöldi hvítra blóðkorna og blóðflagna lækkar verulega. Ráleggja skal sjúklingum að tilkynna öll teikn og einkenni sem benda til sýkinga. Fylgjast skal náið með blóðfjölda og blóðflögum hjá sjúklingum sem samhliða nota lyf með eituráhrif á blóð (t.d. leflúnómíð).
3. Þróf á lifrarstarfsemi: Ekki skal hefja meðferð og hætta skal henni ef viðvarandi eða veruleg frávik koma fram á lifrarþrófum, öðrum rannsóknum á bandvefsmyndun í lifur sem ekki eru ífarandi eða á vefjasýnum úr lifur.

Tilkynnt hefur verið um skammvinna hækkun transamínasa sem nemur tvisvar eða þrisvar sinnum eðlilegum efri mörkum hjá sjúklingum með tíðnina 13 - 20 %. Viðvarandi hækkun á lifrarendímum og/eða lækkun albúmíns í sermi geta gefið til kynna alvarlegar eiturverkanir á lifur. Ef um er að ræða viðvarandi hækkun á lifrarendímum skal íhuga að minnka skammtinn eða hætta meðferð.

Ekki er víst að hægt sé að segja fyrir um vefjafræðilegar breytingar, bandvefsmyndun og sjaldnar skorpulifur út frá óeðlilegum lifrarþrófum. Í sumum tilvikum skorpulifur eru transamínasar eðlilegir. Því skal íhuga greiningaraðferðir sem ekki eru ífarandi til að fylgjast með ástandi lifrar, auk lifrarþrófa. Íhuga skal töku lifrarsýna hjá hverjum einstaklingi fyrir sig að teknu tilliti til fylgisjúkdóma sjúklingsins, sjúkrasögu og áhættu sem fylgir töku vefjasýnis. Áhættuþættir fyrir eiturverkanir á lifur eru meðal annars saga um óhóflega áfengisneyslu, viðvarandi hækkun lifrarendíma, saga um lifrarsjúkdóm, fjölskyldusaga um arfgenga lifrarsjúkdóma, sykursýki, offita og fyrri útsetning fyrir lyfjum eða efnum með eiturverkanir á lifur og langtíma metótrexatmeðferð.

Ekki skal gefa önnur lyf til viðbótar sem hafa eiturverkanir á lifur meðan á meðferð með metótrexati stendur, *nema brýna nauðsyn beri til*. Forðast skal neyslu áfengis (sjá kafla 4.3 og 4.5). Fylgjast skal nánar með lifrarensímum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf samhliða sem hafa eiturverkanir á lifur.

Gæta skal aukinnar varúðar hjá sjúklingum með insúlínháða sykursýki við meðferð með metótrexati, þar sem skorpulifur hefur komið fram í einstökum tilfellum án nokkurrar hækkunar transamínasa.

4. Fylgjast skal með nýrnastarfsemi með því að framkvæma próf á starfsemi nýrna og með greiningu á þvagi (sjá kafla 4.2 og 4.3).
Vegna þess að metótrexat er aðallega útskilið um nýru þá má vænta aukinnar þéttni í sermi í þeim tilvikum þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða, sem getur leitt til aukaverkana. Eftirlit á að vera tíðara þegar nýrnastarfsemi kann að vera minnkuð (t.d. hjá öldruðum). Þetta á einkum við þegar samhliða eru gefin lyf sem hafa áhrif á brotthvarf metótrexats, valda nýrnaskemmdum (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), eða þau sem geta hugsanlega valdið skertri blóðmyndun. Vessaþurrð getur einnig aukið á eiturverkanir metótrexats.
5. Mat á öndunarfærum: Hafa vökul augu fyrir einkennum af skertri lungnastarfsemi, ef nauðsynlegt framkvæma próf á lungnastarfsemi. Komi fram áhrif á lungu verður að gera greiningu samstundis og stöðva meðferð með metótrexati. Einkenni frá lungum (einkum þurr, slímlaus hósti) eða ósértæk lungnabólga sem koma fram meðan á metótrexatmeðferð stendur geta gefið til kynna skemmdir, sem hugsanlega eru alvarlegar, svo hætta þurfi meðferð og rannsaka sjúkling gaumgæfilega. Bráð eða langvinn millivefslungnabólga, sem oft er samfara fjölgun eósínfíkla í blóði, getur komið fram og tilkynnt hefur verið um dauðsföll. Hinn hefðbundni sjúklingur með metótrexat orsakaða lungnabólgu fær hita, hósta, mæði, vefildisskort og íferð í lungnamyndum, útiloka þarf sýkingu. Komi fram áhrif á lungu verður að gera greiningu samstundis og stöðva meðferð með metótrexati. Þessi meinsemd getur komið fram við alla skammta.
Að auki hefur verið tilkynnt um lungnablöðrublæðingu vegna notkunar metótrexats við gigtarsjúkdómum og tengdum ábendingum. Þessi tilvik gætu einnig verið vegna æðabólgu og annarra fylgisjúkdóma. Hafa skal í huga, við grun um lungnablöðrublæðingu, að hefja rannsókn tafarlaust til að staðfesta greininguna.
6. Vegna áhrifa metótrexats á ónæmiskerfið getur það haft áhrif á svörun við bólusetningar og haft áhrif á niðurstöður í ónæmisprófunum. Einnig þarf að gæta sérstakrar varúðar þegar til staðar eru óvirkar langvinnar sýkingar (t.d. ristill, berklar, lifrabólga B og C) þar sem þær gætu hugsanlega virkjast. Ekki skal framkvæma bólusetningar með lifandi bóluefni meðan á meðferð með metótrexati stendur.

Illkynja eitilæxli geta komið fram hjá sjúklingum sem eru í meðferð með litlum skömmtum af metótrexati, og verður að stöðva meðferðina í slíkum tilfellum. Ef ekki koma fram einkennum um að eitilæxlið gangi sjálfkrafa til baka skal hefja meðferð með frumuskemmandi (cytotoxic) lyfjum.

Greint hefur verið frá að samhliðameðferð með fólínsýruhæmlum, svo sem trímétóprími/súlfametóxazóli, valdi í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri risakímfrumu blóðfrumnafæð (acute megaloblastic pancytopenia).

Húðbólga vegna geislunar og sólbruna getur komið fram á ný við meðferð með metótrexati (minnisviðbrögð). Vefskemmdir vegna psoriasis geta versnað þegar samhliða fer UV geislun og meðferð með metótrexati.

Brotthvarf metótrexats er hægara hjá sjúklingum með uppsafnaðan vökva („third distribution space“ (skinuholsvökva og fleiðruútfærð)). Það þarf að fylgjast sérstaklega vel með eiturverkunum hjá þessum sjúklingum, minnka þarf skammta, og í sumum tilfellum verður að stöðva meðferð með metótrexati. Hjá sjúklingum með skinuholsvökva og fleiðruútfærð er ráðlagt að tæma (drena) út vökva áður en meðferð með metótrexati hefst (sjá kafla 5.2).

Niðurgangur og sára-munnbólga geta verið eiturvekanir og skal þá meðferð stöðvuð, annars er hætta á að fram komi blæðandi garnabólga og dauðsföll af völdum garnarrofs.

Vítamín og aðrar vörur sem innihalda fólínsýru, fólínsýru eða afleiður þess geta dregið úr áhrifum metótrexats.

Þegar gefið við psoriasis, þá skal það einskorðað við alvarlegan þrálátan psoriasis sem dregur úr starfsgetu, og ekki svarar nægjanlega vel öðrum meðferðum, og aðeins þegar greiningin hefur verið staðfest með lífsýni og/eða eftir samráð við húðsjúkdómasérfræðing.

Tilkynnt hefur verið um heilakvilla/hvítfrumnaheilakvilla hjá krabbameinssjúklingum sem fá meðferð með metótrexati og ekki er hægt að útiloka slíkt við meðferð með metótrexati við öðrum ábendingum en krabbameini.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fá metótrexat, aðallega við samhliða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og skal höfð í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi einkennum frá taugakerfi.

Frjósemi og æxlun

Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um hjá mönnum um að metótrexat valdi sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðateppu, meðan á meðferð stendur og í skamman tíma eftir að meðferð er hætt, og valdi skertri frjósemi, sem hefur áhrif á myndun sæðisfruma og eggmyndun á því tímabili sem lyfið er notað - áhrif sem virðist vera hægt að snúa við sé meðferð hætt.

Vansköpun – Áhætta við æxlun

Metótrexat hefur eiturvekanir á fósturvísa, veldur fósturláti og fósturgöllum hjá mönnum. Þess vegna skal ræða hugsanleg áhrif á æxlun, fósturlát og meðfæddar vanskapanir við kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri (sjá kafla 4.6). Staðfesta verður að ekki sé um þungun að ræða áður en Metoject er notað. Séu konur sem eru á kynþroskaaldri í meðferð, þarf að nota öryggja getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti sex mánuði þar á eftir.

Um ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir fyrir karla sjá kafla 4.6.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Börn

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum < 3 ára cegna þess að ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um virkni og öryggi hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nituroxíð

Notkun nituroxíðs eykur áhrif metótrexats á umbrot fólats, sem leiðir til aukinna eiturvekana svo sem alvarlegrar, ófyrirsjáanlegrar beinmergsbælingar og munnbólgu. Þó hægt sé að draga úr þessum áhrifum með því að gefa kalsíum fólínat skal forðast samhliðanotkun nituroxíðs og metótrexats.

Alkóhól, lyf með eituráhrif á lifur, lyf með eituráhrif á blóð

Líkurnar á að fram komi eituráhrif í lifur vegna metótrexats aukast þegar áfengis er neytt reglulega og þegar önnur lyf sem hafa eituráhrif á lifur eru notuð samhliða (sjá kafla 4.4).

Því á að fylgjast vel með sjúklingum sem fá samhliðameðferð með lyfjum sem vitað er að geta valdið eituráhrifum á lifur (t.d. leflúnómíð). Það sama á við um samhliðagjöf lyfja með eituráhrif á blóð (t.d.

lefúnómíð, azatíoprín, retínóíðar, súlfasalazín.). Þegar leflúnómíð er gefið með metótrexati getur tíðni blóðfrumnafæðar og lifrarskemmda aukist.

Meðferð með metótrexati samhliða retínóíðum s.s. acítretíni eða etretínati eykur hættuna á lifrarskemmdum.

Sýklalyf til inntöku

Sýklalyf til inntöku, s.s. tetracyklín, klóramfenikól og breiðvirk sýklalyf sem ekki frásogast geta haft áhrif á þarmalifrarhringrásina með því að bæla þarmaflóruna eða bæla bakteríuefnaskiptin.

Sýklalyf

Sýklalyf, s.s. penicillín, glýkópeptíð, sulfónamíð, cíprófloxacín og cefalótín geta í einstaka tilfellum minnkað nýrnaúthreinsun metótrexats þannig að þéttni metótrexats í sermi eykst og samhliða geta komið fram eituráhrif í blóði og í meltingarvegi.

Lyf sem eru mikið plasmapróteinbundin

Metótrexat er bundið plasmapróteinum og eituráhrif metótrexats geta aukist vegna tilfærslu af völdum annarra próteinbundinna lyfja, svo sem salisýlata, blóðsykurslækkandi lyfja, þvagræsilyfja, sulfónamíða, dífenýlhýdantóíns, tetracyklína, klóramfeníkóls og p-amínóbensóíksýru, og súrta bólgueyðandi lyfja, þegar þau eru gefin samhliða.

Próbenicíð, veikar lífrænar sýrur, pýrazól og bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)

Próbenicíð, veikar lífrænar sýrur s.s. hávirkniþvagræsilyf (loop diurectis) og pýrazól (fenýlbútazón) geta minnkað brotthvarf metótrexats og þannig má gera ráð fyrir hærri þéttni metótrexats í sermi sem leiðir til aukinna eituráhrifa á blóð. Það er einnig möguleiki á að eituráhrif aukist þegar metótrexat er gefið í lágum skömmtum saman með bólgueyðandi lyfjum (NSAID) eða salicýlötum.

Lyf með aukaverkanir á beinmerg

Þegar gefin eru lyf sem hafa aukaverkanir á beinmerg (t.d. sulfónamíð, trímetóprím-sulfametoxazól, klóramfenikól, pírimetamín) á að fylgjast með þeim möguleika að blóðmyndun getur orðið verulega skert.

Lyf sem valda fólínsýruskorti

Eituráhrif metótrexats geta aukist þegar lyf sem valda fólínsýruskorti eru gefin samhliða (t.d. sulfónamíð, trímetóprím-sulfametoxazól). Því er ráðlegt að gæta sérstakrar varúðar þegar um fyrirliggjandi fólínsýruskort er að ræða.

Lyf sem innihalda fólínsýru eða fólínsýru

Vítamín eða aðrar vörur sem innihalda fólínsýru eða afleiður af henni geta minnkað virkni metótrexats.

Önnur gígtarlyf

Almennt er ekki gert ráð fyrir auknum eituráhrifum þegar Metoject er gefið samhliða öðrum gígtarlyfjum (t.d. gullsamböndum, penicillamíni, hýdroxýklórókíni, súlfasalazíni, ciklósporíni).

Súlfasalazín

Þótt samsett meðferð metótrexats og súlfasalazíns geti leitt til þess að verkun metótrexats aukist sem leiðir til meiri aukaverkana vegna hömlunar á myndun fólínsýru gegnum súlfasalazín, þá hafa svona aukaverkanir aðeins sést í mjög sjaldgæfum tilfellum í nokkrum rannsóknum.

Merkaptópúrín

Metótrexat hækkar gildi merkaptópúríns í plasma, og því getur þurft að aðlaga skammta þegar metótrexat og merkaptópúrín eru gefin samhliða.

Prótónpumpuhemlar

Þegar samhliða eru gefnir prótónpumpuhemlar s.s. ómeprazol eða pantóprazol getur það leitt til milliverkana. Samhliðagjöf metótrexats og ómeprazóls hefur leitt til þess að brotthvarf metótrexats um

nýru hefur seinkað. Skert brotthvarf á umbrotsefninu 7-hýdroxýmetotrexat ásamt vöðvaþrautum og kuldahrolli hefur verið lýst í einu tilviki þegar að pantóprazol var gefið samhliða.

Teófillín

Metótrexat getur dregið úr úthreinsun á teófillíni; því á að fylgjast með teófillíngildum þegar það er notað samhliða metótrexati.

Drykkir sem innihalda koffein eða teófillín

Forðast á mikla neyslu á drykkjum sem innihalda koffein eða teófillín (kaffi, gosdrykkir sem innihalda koffein, svart te) meðan á meðferð með metótrexati stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur mega ekki verða þungaðar meðan á metótrexatmeðferð stendur og verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með metótrexati stendur og í að minnska kosti 6 mánuði þar á eftir (sjá kafla 4.4). Áður en meðferð hefst verður að upplýsa konur á barneignaraldri um hættuna á vanskapnaði sem tengist metótrexati og útiloka þungun algjörlega með því að gera viðeigandi ráðstafanir, t.d. þungunarpróf. Meðan á meðferð stendur skal endurtaka þungunarpróf eins og nauðsyn krefur (t.d. eftir öll tímabil án getnaðarvarna). Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri verða að fá ráðgjöf um forvarnir gegn þungun og áætlun um fyrirhugaða þungun.

Getnaðarvarnir hjá körlum

Ekki er vitað hvort metótrexat sé til staðar í sæði. Sýnt hefur verið fram á í dýrarannsóknnum að metótrexat hafi eiturverkanir á erfðaefni þannig að ekki er hægt að útiloka alveg eiturverkanir á erfðaefni í sæðisfrumum. Takmarkaðar klínískar vísbendingar benda hvorki til aukinnar hættu á vansköpunum né fósturláti eftir útsetningu föður fyrir metótrexat í litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku). Fyrir stærri skammta eru ekki til nægileg gögn til að áætla hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður.

Ráðlagt er sem varúðarráðstöfun að kynferðislega virkir karlkyns sjúklingar eða makar (konur) þeirra noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð karlkyns sjúklings stendur og að minnsta kosti í 6 mánuði eftir að töku metótrexas lýkur. Karlar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 6 mánuði eftir að notkun metótrexats er hætt.

Meðganga

Metótrexat má ekki nota á meðgöngu við ábendingum sem ekki eru tengdar krabbameini (sjá skafli 4.3). Eigi þungun sér stað meðan á meðferð með metótrexati stendur og í allt að 6 mánuði þar á eftir skal veita læknisráðgjöf um hættuna á skaðlegum áhrifum á barn sem tengist meðferðinni og framkvæma ómskoðun til að staðfesta eðlilegan þroska fósturs.

Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að metótrexat hafi eiturverkanir á æxlun, sérstaklega á fyrstu þrem mánuðum meðgöngu (sjá kafla 5.3). Metótrexat hefur reynst vera vansköpunarvaldur hjá mönnum; tilkynnt hefur verið um fósturdauða, fósturlát og/eða meðfædda galla (t.d. á höfuðkúpu og í andliti, hjarta og æðum, miðtaugakerfi og tengt útlimum).

Metótrexat er öflugur vansköpunarvaldur hjá mönnum með aukna hættu á sjálfsprottum fósturlátum, skerðingu á vexti innan legs og meðfæddum vansköpunum þegar um er að ræða útsetningu á meðgöngu.

- Tilkynnt hefur verið um sjálfsprottin fósturlát hjá 42,5% þungaðra kvenna sem útsettar hafa verið fyrir litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku) í metótrexat meðferð, samanborið við 22,5% hjá sjúklingum sem eru með sambærilega sjúkdóma en fengu önnur lyf en metótrexat.
- Meiri háttar fæðingargallar komu fram hjá 6,6% lifandi fæddra barna hjá konum sem voru útsettar fyrir litlum skömmtum (minna en 30 mg/viku) í meðferð með metótrexati á meðgöngu, samanborið við u.þ.b. 4% lifandi fæddra barna hjá sjúklingum með sambærilega sjúkdóma en fengu meðferð með öðrum lyfjum en metótrexati.

Ófullnægjandi gögn liggja fyrir um útsetningu fyrir metótrexati á meðgöngu sem er meiri en 30 mg/viku, en búist er við að tíðni af sjálfsprottu fósturláti og meðfæddum vanskapnaði sé hærri. Þegar metótrexat gjöf var hætt fyrir getnað hefur verið tilkynnt um eðlilegar þunganir.

Brjóstagjöf

Metótrexat skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingum mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota Metoject (sjá kafla 4.3). Því verður að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur.

Frjósemi

Metótrexat hefur áhrif á myndun sæðisfrumna og eggfrumna og kann að draga úr frjósemi. Hjá mönnum hefur verið tilkynnt um að metótrexat valdi sæðisfrumnaeklu, tíðatruflunum og tíðateppu. Þessum áhrifum virðist vera hægt að snúa við í flestum tilvikum eftir að meðferð er hætt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi svo sem þreyta og svimi geta komið fram á meðan á meðferð stendur, Metoject hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanir metótrexats eru beinmergsbæling, eiturverkanir á lungu, eiturverkanir á lifur, eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar, segarek, bráðaofnæmislost og Stevens-Johnson heilkenni.

Algengustu (mjög algengar) aukaverkanir metótrexats sem komið hafa fram eru meltingarfæratruflanir, t.d. munnbólga, meltingartruflanir, kviðverkir, ógleði, lystarleysi og óeðlileg lifrarpróf, t.d. hækkun á ALAT, ASAT, alkalískum fosfatasa og gallrauða. Aðrar aukaverkanir (algengar) sem oft koma fram eru hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, höfuðverkur, þreyta, syfja, lungnabólga, millivefs lungnablöðru/lungabólga oft samfara fjölgun eósínfíkla, sár í munni, niðurgangur, útbrotasótt, roðapöt og kláði.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem mestu máli skipta eru bæling á blóðfrumnamyndandi kerfið og meltingarfæratruflanir.

Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanirnar eftir tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Kokbólga.

Mjög sjaldgæfar: Sýking (þ.m.t. endurvirkjun á óvirkri langvinnri sýkingu), sýklasótt, tárubólga.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Koma örsjaldan fyrir: Eitlaæxli (sjá „lýsingu“ fyrir neðan).

Blóð og eitlar

Algengar: Hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð.

Sjaldgæfar: Almenn blóðfrumnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: Kyrningahrap, alvarleg þróun beinmergsbælingar, illkynja eitilfrumufjölgun (sjá „lýsingu“ fyrir neðan).

Tíðni ekki þekkt: Eósínfíklafjöld.

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost, gammaglóbúlínskortur.

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Sykursýki.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Þunglyndi, rugl.

Mjög sjaldgæfar: Breytingar á skapi.

Taugakerfið

Algengar: Höfuðverkur, þreyta, syfja.

Sjaldgæfar: Svimi.

Koma örsjaldan fyrir: Verkir, þróttleysi í vöðvum eða náladofi/snertiskynsminnkun, truflað bragðskyn (málmbragð), krampar, mengiserting, bráð heilahimnubólga án sýkingar, lömun.

Tíðni ekki þekkt: Heilakvilli/innlyksuheilabólga.

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir.

Koma örsjaldan fyrir: Skert sjón, sjónukvilli.

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Gollurhússbólga, gollurhússútflæði, gollurhússtepping.

Æðar

Mjög sjaldgæfar: Lágþrýstingur, segareki.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Algengar: Lungnabólga, millivefs lungnablöðru/lungabólga oft samfara fjölgun eósnífkla.

Einkenni sem benda til að hugsanlega sé um alvarlegar lungnaskemmdir (millivefslungnabólga) að ræða eru: þurr, slímlaus hósti, mæði og hiti.

Mjög sjaldgæfar: Bandvefsmyndun í lungum, lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, mæði og berkjuastmi, vökvasöfnun í brjóstholi.

Tíðni ekki þekkt: Blóðnasir, lungnablöðrublæðing.

Meltingarfæri

Mjög algengar: Munnbólga, meltingartruflanir, ógleði, lystarleysi, kviðverkir.

Algengar: Sár í munni, niðurgangur.

Sjaldgæfar: Sár og blæðingar í meltingarvegi, þarmabólga, uppköst, brisbólga.

Mjög sjaldgæfar: Tannholdsbólga.

Koma örsjaldan fyrir: Blóðuppköst, blóð í hægðum, eitrunarristill.

Lifur og gall (sjá kafla 4.4)

Mjög algengar: Óeðlileg lifrarpróf (hækkun á ALAT, ASAT, alkalískum fosfatasa og gallrauða).

Sjaldgæfar: Skorpulifur, bandvefsmyndun og fituhrönnun í lifur, lækkað albúmín í sermi.

Mjög sjaldgæfar: Bráð lifrabólga.

Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun.

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, roðapöt, kláði.

Sjaldgæfar: Ljósnaemi, hárlós, fjölgun gigtarhnúta, sár á húð, ristill, æðabólga, herpeslík húðútbrot, ofsakláði.

Mjög sjaldgæfar: Aukin litarefni, þrymlabólur, depilblæðing, flekkublæðing, ofnæmisæðabólga.

Koma örsjaldan fyrir: Steven-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (Lyells heilkenni), auknar litabreytingar í nöglum, bráð naglgerðisbólga, kýlasótt, háraæðaútvíkkun.

Tíðni ekki þekkt: Húðflögnun/flagningshúðbólga.

Stoðkerfi og bandvefur

Sjaldgæfar: Liðverkir, vöðvaþrautir, beinþynning.

Mjög sjaldgæfar: Álagsbeinbrot.

Tíðni ekki þekkt: Beindrep í kjálka (í kjölfar illkynja eitilfrumufjölgunar).

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Bólga og sáramyndun í þvagblöðru, skert nýrnastarfsemi, truflað þvaglát.

Mjög sjaldgæfar: Nýrnabilun, þvagburð, þvagleysi, truflun á blóðsaltabúskap.

Tíðni ekki þekkt: Próteinmiga.

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Bólga og sáramyndun í leggöngum.

Koma örsjaldan fyrir: Minni kynlöngun, getuleysi, brjóstastækkun hjá karlmönnum, sæðisfrumnaekla, blæðingatruflanir, útfærð frá leggöngum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Hiti, skert græðsla sára.

Koma örsjaldan fyrir: Staðbundinn skaði (myndun á dauðhreinsaðri ígerð, fitukyrkingur) á stungustað eftir gjöf í vöðva eða undir húð.

Tíðni ekki þekkt: Próttleysi, drep á stungustað, bjúgur.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Tíðni og alvarleiki aukaverkana eru háð skömmtum og tíðni lyfjagjafar. Þar sem alvarlegar aukaverkanir geta líka komið fram í lágum skömmtum, er mjög mikilvægt að sjúklingar komi reglulega í lækni skoðun og með stuttu millibili.

Eitlaæxli/illkynja eitilfrumufjölgun: greint hefur verið frá einstökum tilvikum eitlaæxla og annarri illkynja eitilfrumufjölgun sem síðan dró úr í nokkrum tilvikum þegar meðferð með metótrexati var hætt.

Gjöf metótrexats undir húð þolist vel á íkomustað. Aðeins væg staðbundin viðbrögð í húð (t.d. sviðatilfinning, roðapöt, þroti, mislitun, kláði, alvarlegur kláði, verkir) hafa komið fram sem minnka meðan á meðferð stendur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

a) Einkenni ofskömmunar

Eiturverkanir metótrexats hafa aðallega áhrif á blóðfrumnamyndandi kerfið.

b) Meðferðarúrræði í tilfellum ofskömmunar

Kalsíumfólínat er sérhæfða mótefnið sem er notað til að hlutleysa óæskileg eituráhrif metótrexats.

Þegar ofskömmun er tilkomin vegna slysi, skal innan einnar klukkustundar gefa kalsíumfólínat í æð eða í vöðva í skammti sem er jafn eða hærri en rangi metótrexat skammturinn. Meðferðinni skal viðhaldið þar til metótrexatgildin í sermi eru komin undir 10^{-7} mol/l.

Sé um verulega ofskömmun að ræða getur reynst nauðsynlegt að gefa mikinn vökva og gera þvagið basískt til þess að koma í veg fyrir útfellingu metótrexats og/eða umbrotsefna þess í nýrnapiplum.

Hvorki hefðbundin blóð- né kvíðskilun hafa reynst auka brotthvarf metótrexats.

Greint hefur verið frá árangursríkri úthreinsun með bráðri, endurtekinni blóðskilun, þar sem háflæðisúun er beitt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AX03

Gigtarlyf til meðferðar á langvinnum bólgvaldandi gigtarsjúkdómum og fjölliðagigtarformi af sjálfvakinni barnaliðagigt. Lyf til ónæmistemperunar og bólgueyðandi lyf til meðferðar við Crohns sjúkdómi.

Verkunarháttur

Metótrexat er fólínsýruhemill sem tilheyrir flokki frumuskemmandi lyfja sem nefnast andmetabólítar. Það verkar samkeppnishamlandi á ensímið díhýdrófolatredúktasa og hamlar þannig DNA myndun. Það hefur ekki ennþá verið skýrt hvort virkni metótrexats í stjórnun á psoriasis, psoriasis liðbólgu, langvinni fjölliðagigt og Crohns sjúkdómi sé vegna bólgueyðandiverkunar eða vegna ónæmisbælingar og hversu mikla þýðingu metótrexat-valdandi aukning í utanfrumstyrk adenósíns á bólgusvæðinu hefur í þessum áhrifum.

Alþjóðlegar klínískar viðmiðunarreglur endurspeglar notkun metótrexats sem annars valkostar fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm sem eru með óþol gagnvart eða sýna ekki svörun með lyfjum til ónæmistemperunar sem fyrsta valkosti, svo sem azatíopríni (AZA) eða 6-merkaptópúríni (6-MP).

Aukaverkanir sem fram komu í rannsóknum á metótrexati við Crohns sjúkdómi með heildarskömmtum hafa ekki sýnt fram á aðrar öryggisupplýsingar fyrir metótrexat en þegar eru þekktar. Því skal sýna svipaða varúð við notkun metótrexats til meðferðar við Crohns sjúkdómi og við aðrar frábendingar metótrexats, hvort sem þær eru tengdar gigt eða ekki (sjá kafla 4.4 og 4.6).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Metótrexat frásogast úr meltingarvegi þegar það er gefið um munn. Þegar gefnir eru litlir skammtar (skammtar á bilinu 7,5 mg/m² til 80 mg/m² líkamsyfirborð) er meðaltalsaðgengið um það bil 70%, en umtalsverð frávik eru þó hugsanleg bæði milli einstaklinga og hjá sama einstaklingi (25-100%). Hámarksþéttni í sermi næst eftir 1-2 klukkustundir.

Aðgengi við gjöf undir húð er næstum 100%.

Dreifing

Um það bil 50% af metótrexati er bundið plasmapróteínum. Þegar lyfið hefur dreifst um líkamsvefi finnast háir styrkir þess sem pólýglútamöt einkum í lifur, nýrum og milta, og kann slíkt að vara í margar vikur eða mánuði. Metótrexat fer í litlu magni í heila- og mænuvökva þegar það er gefið í smáum skömmtum. Loka helmingunartími er að meðaltali 6-7 klukkustundir með verulegum frávikum (3-17 klukkustundir). Hjá sjúklingum með vökvasöfnun („third distribution space“ (fleidruútferð, skínuholsvökva)) getur helmingunartíminn orðið fjórfalt lengri en venjulegt er.

Umbrot

Um það bil 10% af gefnum skammti er umbrotið í lifur. Aðal umbrotsefnið er 7-hýdroxýmetótrexat.

Brotthvarf

Lyfið útskilst að mestu óbreytt um nýru með gauklasíun og virkri seytingu í nærpípluna (proximal tubulus).

Um það bil 5-20% af metótrexati og 1-5% af 7-hýdroxýmetótrexati er útskilið í galli.

Lifrar-þarma hringrás er áberandi.

Þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða, hægist verulega á brottvarfi. Ekki er vitað hvort skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á brottvarf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að metótrexat dregur úr frjósemi og að það hefur eiturverkanir á fósturvísa og fóstur og er vansköpunarvaldur. Metótrexat veldur stökkbreytingum *in vivo* og *in vitro*, en klínískt mikilvægi þess er óvíst þar sem rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum hafa gefið mismunandi niðurstöður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gerð íláts

Áfylltar sprautur úr glæru gleri (gerð I), 1 ml að rúmmáli með áfastri sprautunál og innpakkaðar í þynnur. Stimplatappar úr klóróbútýlgúmmí (gerð I) og pólýstýreni stafir sem festir eru í tappann og mynda sprautustimpilinn.

eða

Áfylltar sprautur úr glæru gleri (gerð I), 1 ml að rúmmáli með áfastri sprautunál og innpakkaðar í þynnur. Stimplatappar úr klóróbútýlgúmmí (gerð I), pólýstýren stafir sem festir eru í tappann og mynda sprautustimpilinn og öryggisbúnaður til að koma í veg fyrir stunguslys og endurnotkun nálarinnar.

Pakkingastærðir

Áfylltar sprautur sem innihalda 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 eða 0,60 ml af lausn og eru fáanlegar í pakkingum með 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprautum með áfastri sprautunál til gjafar undir húð.

og

Áfylltar sprautur sem innihalda 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 eða 0,60 ml af lausn og eru fáanlegar í pakkingum með 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 og 24 sprautum með áfastri sprautunál með öryggisbúnaði til gjafar undir húð.

og

Áfylltar sprautur sem innihalda 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 eða 0,60 ml af lausn og eru fáanlegar í dagatalspakkningum með 6 og 12 sprautum með áfastri sprautunál til gjafar undir húð.

og

Áfylltar sprautur sem innihalda 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 eða 0,60 ml af lausn og eru fáanlegar í dagatalspakkningum með 6 og 12 sprautum með áfastri sprautunál með öryggisbúnaði til gjafar undir húð.

Allar pakkningastærðir eru fáanlegar með kvarðamerkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðferð og förgun skal vera í fullu samræmi við gildandi reglur um meðferð og förgun annarra frumuskemmandi lyfja. Barnshafandi heilsugæslustarfsmenn eiga hvorki að handleika né gefa Metoject.

Metótrexat skal ekki komast í snertingu við húð eða slímhúð. Ef slíkt hendir, skal samstundis skola viðkomandi svæði með nægu magni af vatni.

Einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Í sumum löndum kann Metoject að vera markaðssett með öryggisbúnaði til að koma í veg fyrir stunguslys og endurnotkun nálarinnar.

Leiðbeiningar um notkun Metoject án öryggisbúnaðar undir húð

Bestu inndælingarstaðirnir eru:

- lærin ofanverð,
- kviður, að undanskildu svæðinu kringum nafla.

1. Hreinsið svæðið við og umhverfis valinn stungustað með sápu og vatni eða sótthreinsivökva.
2. Dragið hlífðarlokið úr plasti beint af.
3. Byggið upp húðfellinguna með því að klípa svæðið varlega saman á stungustaðnum.
4. Halda verður áfram að klípa húðfellinguna saman þar til sprautan hefur verið fjarlægð úr húðinni eftir inndælinguna.
5. Þrýstið nálinni alveg inn í húðina í 90 gráðu horni.
6. Þrýstið bullunni hægt niður og sprautið vökvanum undir húðina. Fjarlægið sprautuna úr húðinni í sama 90 gráðu horni.

Leiðbeiningar um notkun Metoject með öryggisbúnaði undir húð

Bestu inndælingarstaðirnir eru:

- lærin ofanverð,
- kviður, að undanskildu svæðinu kringum nafla.

1. Hreinsið svæðið við og umhverfis valinn stungustað með sápu og vatni eða sótthreinsivökva.
2. Dragið hlífðarlokið úr plasti beint af.
3. Byggið upp húðfellinguna með því að klípa svæðið varlega saman á stungustaðnum.
4. Halda verður áfram að klípa húðfellinguna saman þar til sprautan hefur verið fjarlægð úr húðinni eftir inndælinguna.

5. Þrýstið nálinni alveg inn í húðina í 90 gráðu horni.
6. Þrýstið bullunni hægt niður og sprautið vökvanum undir húðina. Fjarlægið sprautuna úr húðinni í sama 90 gráðu horni.
7. Hlífðarlok mun sjálfkrafa umlykja nálina.

Athugið: Öryggisbúnaðurinn sem verður virkur þegar hlífðarlokið er fjarlægt virkjast ekki að fullu fyrir en sprautan hefur verið tæmd með því að ýta bullunni eins langt niður og mögulegt er.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/12/004/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27 janúar 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 9. september 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. september 2022.