POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metoject 50 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 50 mg metotreksata (v obliki dinatrijevega metotreksata).

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,15 ml) vsebuje 7,5 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,20 ml) vsebuje 10 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,25 ml) vsebuje 12,5 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,30 ml) vsebuje 15 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,35 ml) vsebuje 17,5 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,40 ml) vsebuje 20 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,45 ml) vsebuje 22,5 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,50 ml) vsebuje 25 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,55 ml) vsebuje 27,5 mg metotreksata.
Ena napolnjena injekcijska brizga (0,60 ml) vsebuje 30 mg metotreksata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Bistra, rumeno-rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metoject je indicirano za zdravljenje

- aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih,
- poliartritične oblike težkega, aktivnega juvenilnega idiopatičnega artritisa, pri katerih je bil odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) nezadosten,
- hude trdovratne psoriaze, ki povzroča invalidnost in se ne odziva ustrezno na druge oblike zdravljenja, kot so fototerapija, PUVA in retinoidi, ter hudega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih,
- blage do zmerne Crohnove bolezni, kot monoterapija ali v kombinaciji s kortikosteroidi pri odraslih bolnikih, ki so na tiopurine odporni ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pomembno opozorilo o odmerjanju zdravila Metoject (metotreksat)
Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatičnega artritisa, psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni se zdravilo Metoject (metotreksat) **sme uporabljati samo enkrat na teden**. Napake pri odmerjanju pri uporabi zdravila Metoject (metotreksat) lahko povzročijo resne neželene učinke, vključno s smrtjo. Zelo natančno preberite to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Metotreksat smejo predpisovati samo zdravniki s strokovnim znanjem glede uporabe metotreksata in s popolnim razumevanjem tveganj zdravljenja z metotreksatom. Aplikacijo zdravila mora rutinsko opravljati zdravstveno osebje. Če klinično stanje to dopušča, lahko zdravnik v izbranih primerih dodeli subkutano aplikacijo bolniku. Bolnike je treba poučiti in usposobiti glede pravilne tehnike injiciranja za samoaplikacijo metotreksata. Prvo injekcijo zdravila Metoject je treba dati pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Zdravilo Metoject se injicira subkutano **enkrat na teden**.
Bolnika je treba jasno obvestiti o dejstvu, da se zdravilo aplicira **enkrat na teden**. Priporočljivo je, da se za injiciranje določi stalen, primeren dan v tednu.
Izločanje metotreksata je manjše pri bolnikih s tretjim prostorom distribucije (ascites, plevralni izliv). Pri takih bolnikih je treba posebej skrbno spremljati toksičnost in jim odmerek znižati, v nekaterih primerih pa je treba prekiniti z uporabo metotreksata (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom
Priporočen začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden**, ki se aplicira subkutano. Glede na aktivnost bolezni pri posamezniku ter glede na toleranco bolnika se lahko začetni odmerek postopoma povečuje po 2,5 mg na teden. Na splošno se tedenski odmerek, ki znaša 25 mg, ne sme preseči. Vendar pa so odmerki, ki presegajo 20 mg/teden, povezani s precejšnjim povečanjem toksičnosti, zlasti z zaviranjem delovanja kostnega mozga. Odziv na zdravljenje se lahko pričakuje po približno 4 – 8 tednih. Ko je želeni rezultat zdravljenja dosežen, je treba odmerek postopoma zmanjševati do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, s poliartritičnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa
Priporočeni odmerek je 10 – 15 mg/m² telesne površine (body surface area, BSA) **enkrat na teden** ki se aplicira s subkutano injekcijo. V primerih, ki so odporni proti zdravljenju, se lahko tedenski odmerek zveča na do 20 mg/m² telesne površine/**enkrat na teden**. Če odmerek zvečamo, pa je indicirana zvečana pogostnost spremljanja.
Bolnike z JIA je treba vedno napotiti k specialistu za revmatologijo, ki se ukvarja z zdravljenjem otrok/mladostnikov.

Uporabe pri otrocih, mlajših od 3 let, ne priporočajo, ker je na voljo premalo podatkov o učinkovitosti in varnosti za to skupino (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih s psoriazo vulgaris in psoriatičnim artritisom
Priporočljivo je, da se en teden pred zdravljenjem parenteralno uporabi testni odmerek, ki znaša 5 – 10 mg, da se ugotovi morebitne idiosinkratične neželene reakcije. Priporočen začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden**, ki se aplicira subkutano. Odmerek je treba postopoma povečevati, vendar pa v glavnem ne sme preseči tedenskega odmerka, ki znaša 25 mg metotreksata. Odmerke, ki presegajo 20 mg na teden, je možno povezati s precejšnjim povečanjem toksičnosti, zlasti pa z zaviranjem delovanja kostnega mozga. Odziv na zdravljenje se navadno lahko pričakuje po približno 2 – 6 tednih. Ko je želeni rezultat zdravljenja dosežen, je treba odmerek postopoma zmanjševati do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerjanje pri bolnikih s Crohnovo boleznijo
- Uvedba zdravljenja:
  25 mg/teden, aplicirano subkutano.
  Odziv na zdravljenje se lahko pričakuje po približno 8 do 12 tednih.
- Vzdrževalno zdravljenje:
  15 mg/teden, aplicirano subkutano.

Izkušnje pri pediatrični populaciji ne zadoščajo za dajanje priporočil za zdravilo Metoject za zdravljenje Crohnove bolezni pri tej populaciji.

Največji tedenski odmerek
Odmerek je treba po potrebi zvečati, vendar naj na splošno ne preseže največjega priporočenega tedenskega odmerka 25 mg. V nekaj izjemnih primerih bi bil lahko klinično upravičen večji odmerek,

vendar naj ne preseže največjega tedenskega odmerka 30 mg metotreksata, ker se bo toksičnost izrazito zvečala.

Bolniki z ledvično okvaro
Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zdravilo Metoject uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi, kot sledi:

Kreatininski očistek (ml/min)	Odmerek
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Zdravila Metoject se ne sme uporabiti

Glejte poglavje 4.3.

Bolniki z jetrno okvaro
Pri bolnikih s hudo sedanjo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če je ta posledica alkohola, je treba metotreksat, če sploh, uporabljati zelo previdno. Če je vrednost bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), je metotreksat kontraindiciran.

Celoten seznam kontraindikacij je v poglavju 4.3.

Uporaba pri starejših bolnikih
Pri starejših bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka, tako zaradi zmanjšanega delovanja jeter in ledvic kot tudi zaradi manjših rezerv folata, kar je posledica starosti.

Uporaba pri bolniku s tretjim prostorom distribucije (plevralni izliv, ascites)
Ker je lahko razpolovna doba metotreksata pri bolnikih s tretjim prostorom distribucije podaljšana za štirikrat glede na normalno, bo morda pri teh bolnikih treba zmanjšati odmerek, v nekaterih primerih pa prekiniti z uporabo metotreksata (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Način uporabe
Zdravilo je samo za enkratno uporabo.
Metoject se daje subkutano. Glejte poglavje 6.6 za navodila za subkutano uporabo.

Skupen čas trajanja zdravljenja določi zdravnik.

Opomba:
Če peroralno dajanje zamenjamo s parenteralnim, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka zaradi spremenljive biološke razpoložljivosti metotreksata po peroralnem dajanju.

V skladu z veljavnimi smernicami zdravljenja je morda treba razmisliti o nadomeščanju folne kisline.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Metoject je kontraindicirano v primeru

- preobčutljivosti na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hude okvare jeter (glejte poglavje 4.2),
- zlorabe alkohola,
- hude okvare ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min, glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4),
- že obstoječih krvnih diskrazij, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali huda anemija,
- hudih, akutnih ali kroničnih infekcij, kot so tuberkuloza, HIV ali drugi sindromi imunske pomanjkljivosti,
- razjed ustne votline in znane aktivne ulkusne bolezni prebavil,
- nosečnosti in dojenja (glejte poglavje 4.6),
- hkratnega cepljenja z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo biti jasno obveščeni o tem, da je treba zdravilo dajati **enkrat na teden**, ne pa vsak dan. Bolniki, ki se zdravijo, morajo biti pod ustreznim nadzorom, tako da se lahko čimprej odkrije in oceni znake morebitnih toksičnih učinkov ali neželenih reakcij. Zato lahko metotreksat dajejo le zdravniki oz. se ga lahko daje le pod nadzorom zdravnikov, katerih znanje in izkušnje vključujejo zdravljenje z antimetaboliti. Zaradi možnosti hudih ali celo življenjsko nevarnih toksičnih reakcij mora zdravnik bolnika v celoti obvestiti o možnih tveganjih ter priporočenih varnostnih ukrepih.

Priporočeni pregledi in varnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja ali pred ponovno uvedbo zdravljenja z metotreksatom po prekinitvi
Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in krvnimi ploščicami, jetrni encimi, bilirubin, serumski albumin, rentgensko slikanje prsnega koša ter testi delovanja ledvic. Če je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo in hepatitis.

Med zdravljenjem
Spodaj navedene teste je potrebno opraviti vsak teden v prvih dveh tednih, nato v naslednjem mesecu vsaka dva tedna; nato glede na število belih krvničk in stabilnost bolnika v naslednjih šestih mesecih vsaj enkrat mesečno in nato vsaj enkrat na tri mesece.
O večji pogostnosti spremljanja je treba razmisliti tudi ob povečanju odmerka. Zlasti pri starejših ljudeh je treba v kratkih časovnih presledkih preverjati zgodnje znake toksičnosti.

1. Pregled ust in žrela glede sprememb na sluznici.

2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in krvnimi ploščicami. Pri navidez varnih odmerkih metotreksata lahko nenadoma pride do zavore hematopoeze. Vsak občutnejši padec števila belih krvničk in krvnih ploščic zahteva takojšnjo prekinitev uporabe zdravila in ustrezno podporno zdravljenje. Bolnikom je treba svetovati, da poročajo o vseh znakih in simptomih, ki bi lahko kazali na infekcijo. Bolnikom, ki istočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba pogosteje spremljati krvno sliko in krvne ploščice.

3. Testi delovanja jeter: Zdravljenje se ne sme začeti ali ga je treba prekiniti, če preiskave delovanja jeter, druge neinvazivne preiskave jetrne fibroze ali jetrne biopsije pokažejo trajne ali pomembne anomalije.

   Pri bolnikih so poročali o začasnem zvišanju transaminaz na dva- do trikratno zgornjo mejo normale s pogostostjo 13–20 %. Vztrajno zvišanje ravni jetrnih encimov in/ali znižanje ravni serumskega albumina lahko kaže na hudo hepatotoksičnost. Pri vztrajnem zvišanju ravni jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

   Nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter se ne pojavijo vedno pred histološkimi spremembami, fibrozo in, redkeje, cirozo jeter. V nekaterih primerih ciroze so ravni transaminaz normalne. Zato je treba poleg preiskav delovanja jeter razmisliti o neinvazivnih diagnostičnih metodah za spremljanje stanja jeter. O biopsiji jeter je treba razmisliti pri vsakem bolniku posebej, pri čemer je treba upoštevati bolnikove sočasne bolezni, anamnezo in tveganja, povezana z biopsijo. Dejavniki tveganja za hepatotoksičnost vključujejo čezmerno predhodno uživanje alkohola, vztrajno zvišanje ravni jetrnih encimov, anamnezo bolezni jeter, družinsko anamnezo dednih bolezni jeter, sladkorno bolezen, debelost in predhodno izpostavljenost hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam ter dolgotrajno zdravljenje z metotreksatom.

   Med zdravljenjem z metotreksatom se ne smejo dajati dodatna hepatotoksična zdravila, *razen če je to nujno potrebno*. Uživanje alkohola se odsvetuje (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila, je treba natančneje spremljati jetrne encime.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, odvisno od inzulina, je potrebna večja previdnost, saj se je med zdravljenjem z metotreksatom v posameznih primerih razvila ciroza jeter brez povišanja ravni transaminaz.

4. Delovanje ledvic je treba spremljati s pomočjo preiskav delovanja ledvic in analize urina (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
Ker se metotreksat izloča predvsem skozi ledvica, lahko v primeru okvare ledvic pričakujemo povečane serumske koncentracije, kar lahko povzroči hude neželene učinke.
Pri bolnikih, ki bi lahko imeli prizadeto delovanje ledvic (npr. pri starejših), je potrebno pogostejše spremljanje. To se nanaša zlasti na primere sočasnega jemanja zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata, povzročajo okvare ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila) ali lahko potencialno privedejo do motenj v tvorbi krvi. Dehidracija lahko tudi poveča toksičnost metotreksata.

5. Pregled dihalnega sistema: pozornost na simptome okvarjenega delovanja pljuč, po potrebi pa tudi preiskava delovanja pljuč. Prizadetost pljuč zahteva hitro diagnosticiranje in prekinitev uporabe metotreksata. Simptomi s strani pljuč (zlasti suh, neproduktiven kašelj) ali nespecifični pnevmonitis, ki se pojavijo med zdravljenjem z metotreksatom, lahko nakazujejo na potencialno nevarno okvaro in zahtevajo prekinitev zdravljenja ter podrobne preiskave. Pojavi se lahko akutni ali kronični intersticijski pnevmonitis, ki je pogosto povezan z eozinofilijo v krvi, poročajo pa tudi o smrtnih primerih. Čeprav so simptomi klinično različni, se pri tipičnem bolniku s pljučno boleznijo, ki jo povzroči metotreksat, pojavijo vročina, kašelj, dispnea, hipoksemija in infiltrati na rentgenski sliki prsnega koša, ob tem je treba izključiti okužbo. Z metotreksatom povzročene pljučne bolezni niso bile vedno povsem reverzibilne. Ta okvara se lahko pojavi pri vseh odmerkih.
Poleg tega so pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah poročali o pljučni alveolarni krvavitvi. Ti primeri bi lahko bili povezani z vaskulitisom in drugimi sočasnimi boleznimi. Ob sumu na pljučno alveolarno krvavitev so potrebne takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

6. Metotreksat lahko zaradi svojega učinka na imunski sistem zavre odziv na cepljenje in vpliva na rezultate imunoloških preiskav. Posebna previdnost je potrebna tudi v primeru neaktivnih, kroničnih okužb (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ali C) zaradi njihove možne aktivacije. V času zdravljenja z metotreksatom bolnika ne smemo cepiti z živimi cepivi.

Pri bolnikih, ki jemljejo majhne odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi, v tem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfom ne kaže znakov spontane regresije, je treba začeti s citotoksičnim zdravljenjem.
Obstajajo poročila o tem, da sočasno jemanje folatnih antagonistov, kot je trimetoprim/sulfametoksazol, v redkih primerih povzroča akutno megaloblastno pancitopenijo.

<u>Toksični učinki na koži</u>
Pri zdravljenju z metotreksatom so poročali o epidermalni nekrozi, ki so jo večinoma spremljale levkopenija, trombocitopenija in lezije sluznice (glejte poglavje 4.8). Ta kožna reakcija lahko klinično posnema Stevens Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome hudih kožnih neželenih učinkov in jim svetovati, naj se v primeru, da opazijo kakršne koli znake ali simptome, ki kažejo na te neželene učinke, nemudoma posvetujejo z zdravnikom. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z metotreksatom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri epidermalni nekrozi so poročali o zdravljenju s folinsko kislino. Zdravljenje z metotreksatom se ne sme ponovno uvesti, razen če sta bila SJS in TEN izključena.

<u>Fotosenzitivnost</u>
Pri nekaterih posameznikih, ki so jemali metotreksat, so opazili fotosenzitivnost, ki se je izražala kot pretirana reakcija na sončne opekline (glejte poglavje 4.8.). Izpostavljanju intenzivni sončni svetlobi ali UV-žarkom se je potrebno izogibati, razen če je to medicinsko indicirano. Bolniki morajo uporabljati ustrezno zaščito pred soncem, da se zaščitijo pred intenzivno sončno svetlobo.

V času zdravljenja z metotreksatom se lahko ponovno pojavi dermatitis, ki ga povzroča obsevanje, in sončne opekline (spominska reakcija). Med obsevanjem z UV žarki lahko ob hkratni uporabi metotreksata psoriatične lezije postanejo še hujše.

Izločanje metotreksata je manjše pri bolnikih s tretjim prostorom distribucije (ascites, plevralni izliv). Pri takih bolnikih je treba posebej skrbno spremljati toksičnost in jim odmerek znižati, v nekaterih primerih pa je treba prekiniti z uporabo metotreksata. Pred pričetkom zdravljenja z metotreksatom je treba plevralni izliv in ascites drenirati (glejte poglavje 5.2).

Driska in ulcerativni stomatitis sta lahko toksična učinka in zahtevata prekinitev zdravljenja, v nasprotnem primeru lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi perforacije črevesja.

Vitaminski pripravki ali druga zdravila, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njihove derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Pri zdravljenju psoriaze se lahko metotreksat uporablja le pri hudi, trdovratni psoriazi, ki povzroča invalidnost in se na druge oblike zdravljenja ne odziva ustrezno, vendar šele po postavitvi diagnoze z biopsijo in/ali po posvetovanju z dermatologom.

Pri onkoloških bolnikih, ki so se zdravili z metotreksatom, so poročali o encefalopatiji/levkoencefalopatiji, ki ju ni mogoče izključiti pri uporabi metotreksata za neonkološke indikacije.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)
Pri bolnikih, ki so prejemali metotreksat, večinoma v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). PML se lahko konča s smrtjo in jo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom, pri katerih pride do novega pojava ali poslabšanja nevroloških simptomov.

Plodnost in reprodukcija

Plodnost
Med zdravljenjem z metotreksatom ali kratek čas po njegovi prekinitvi so poročali o oligospermiji, menstrualnih motnjah in amenoreji pri ljudeh. Metotreksat povzroča tudi zmanjšano plodnost, saj vpliva na spermatogenezo in oogenezo v času zdravljenja. Kaže, da ti učinki po prenehanju zdravljenja izginejo.

Teratogenost – tveganje za reprodukcijo
Metotreksat pri ljudeh povzroča embriotoksičnost, splav in okvare ploda. Zato se je treba z bolnicami v rodni dobi pogovoriti o možnih učinkih na reprodukcijo ter tveganjih za izgubo ploda in kongenitalne malformacije (glejte poglavje 4.6). Pred uporabo Metoject je treba izključiti nosečnost. Ženske v spolno zrelem obdobju morajo med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.
Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Pediatrična populacija
Uporaba pri otrocih, mlajših od 3 let, se ne priporoča, ker je na voljo premalo podatkov o učinkovitosti in varnosti za to populacijo (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Didušikov oksid
Uporaba didušikovega oksida povečuje učinek metotreksata na presnovo folatov, kar povečuje toksičnost in lahko na primer povzroči hudo nepredvidljivo mielosupresijo in stomatitis. Čeprav se ta učinek lahko omili z apliciranjem kalcijevega folinata, se je treba sočasni uporabi didušikovega oksida in metotreksata izogibati.

Alkohol, hepatotoksična zdravila, hematotoksična zdravila
Verjetnost, da bo metotreksat povzročil hepatotoksičen učinek, se še poveča z rednim uživanjem alkohola ter v primeru hkratnega jemanja drugih hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba posebej skrbno spremljati. Enako velja tudi za sočasno jemanje hematotoksičnih zdravil (npr. leflunomid, azatioprin, retinoidi, sulfasalazin). Pojavnost pancitopenije in hepatotoksičnosti se lahko poveča ob sočasnem jemanju leflunomida z metotreksatom.

Kombinirano zdravljenje z metotreksatom in retinoidi, kot sta acitretin ali etretinat, poveča tveganje za hepatotoksičnost.

Peroralni antibiotiki
Peroralni antibiotiki, kot so tetraciklini, kloramfenikol ter neabsorptivni antibiotiki širokega spektra lahko motijo enterohepatični obtok z inhibicijo črevesne flore ali supresijo bakterijskega metabolizma.

Antibiotiki
Antibiotiki, kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin, lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako da lahko pride do povečanih serumskih koncentracij metotreksata in sočasno hematološko in gastrointestinalno toksičnostjo.

Zdravila z visoko vezavo na plazemske proteine
Metotreksat se veže na plazemske proteine in ga lahko izrivajo druga zdravila, ki se vežejo na proteine, kot so salicilati, hipoglikemiki, diuretiki, sulfonamidi, difenilhidantoini, tetraciklini, kloramfenikol in p-aminobenzojska kislina ter kisla protivnetna zdravila, ki lahko ob sočasni uporabi povzročijo povečanje toksičnosti.

Probenecid, šibke organske kisline, pirazoli in nesteroidna protivnetna zdravila
Probenecid, šibke organske kisline, kot so diuretiki Henlejeve zanke, in pirazoli (fenilbutazon) lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in domnevajo, da utegnejo višje serumske koncentracije metotreksata povečati hematološko toksičnost. Obstaja tudi možnost povečanja toksičnosti v primeru kombinacije nizkega odmerka metotreksata in nesteroidnih protivnetnih zdravil ali salicilatov.

Zdravila z neželenim učinkom na kostni mozeg
V primeru zdravljenja z zdravili, ki imajo lahko neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), je treba biti pozoren na možnost izrazite okvare tvorbe krvi. Sočasna uporaba metamizola in metotreksata lahko poveča hematotoksični učinek metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih. Zato se je sočasni uporabi potrebno izogibati.

Zdravila, ki povzročajo pomanjkanje folata
Sočasno jemanje zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidi, trimetrim-sulfametoksazol), lahko povečajo toksičnost metotreksata. Zato je v primeru obstoječega pomanjkanja folne kisline priporočljiva še posebna skrbnost.

Zdravila, ki vsebujejo folno kislino ali folinsko kislino
Vitaminski pripravki ali druga zdravila, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Druga antirevmatska zdravila
V primeru sočasne uporabe zdravila Metoject in drugih antirevmatskih zdravil (npr. spojine zlata, penicilamin, hidroskiklorokin, sulfasalazin, azatioprin) povečanja toksičnih učinkov metotreksata na splošno ni pričakovati.

Ciklosporin
Ciklosporin lahko poveča učinkovitost in toksičnost metotreksata. Poveča se tudi tveganje za moteno delovanje ledvic. Poleg tega obstaja biološka verjetnost prekomerne imunosupresije in z njo povezanih zapletov.

Sulfasalazin
Čeprav lahko kombinacija metotreksata in sulfasalazina povzroči večjo učinkovitost metotreksata, posledično pa tudi več neželenih učinkov zaradi inhibicije sinteze folne kisline preko sulfasalazina, pa so bili tovrstni neželeni učinki v več študijah ugotovljeni samo v redkih posamičnih primerih.

Merkaptopurin
Metotreksat povečuje plazemske ravni merkaptopurina. Pri kombinaciji metotreksata in merkaptopurina bo morda zato potrebna prilagoditev odmerka.

Inhibitorji protonske črpalke
Sočasno jemanje inhibitorjev protonske črpalke, kot sta omeprazol ali pantoprazol, lahko povzroči interakcije: sočasno jemanje metotreksata in omeprazola je povzročilo zakasnjeno ledvično izločanje metotreksata. V kombinaciji s pantoprazolom so poročali o enem primeru inhibicije ledvičnega izločanja metabolita 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drhtenjem.

Teofilin
Metotreksat lahko zmanjša izločanje teofilina; kadar se uporablja sočasno z metotreksatom, je treba spremljati ravni teofilina.

Napitki, ki vsebujejo kofein ali teofilin
V času zdravljenja z metotreksatom se je treba izogibati prekomernemu uživanju napitkov, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, brezalkoholne pijače, ki vsebujejo kofein, črni čaj).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah
Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanositi ter morajo med zdravljenjem z metotreksatom in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi seznaniti s tveganji malformacij, povezanimi z metotreksatom, morebitno nosečnost pa z ustreznimi metodami, kot je test nosečnosti, z gotovostjo izključiti. Med zdravljenjem je treba teste nosečnosti ponoviti, kot je to klinično potrebno (npr. po vsakem premoru jemanja kontracepcije). Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Kontracepcija pri moških
Ni znano, ali je metotreksat prisoten v spermi. Študije na živalih so pokazale genotoksično delovanje metotreksata, zaradi česar ni mogoče v celoti izključiti tveganja genotoksičnih učinkov na spermije. Omejeni klinični dokazi ne kažejo na povečano tveganje za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden). Pri višjih odmerkih ni zadostnih podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče oceniti tveganje za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta.
Kot previdnostni ukrep se priporoča, da spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem bolnika in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z

metotreksatom. Moški ne smejo darovati sperme med zdravljenjem ali še 3 mesece po koncu zdravljenja z metotreksatom.

Nosečnost
Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če ženska zanosi med zdravljenjem z metotreksatom ali v obdobju do šest mesecev po koncu zdravljenja, se mora posvetovati z zdravnikom o tveganju za škodljive učinke na otroka, ki so povezani z zdravljenjem, za preverjanje, ali se plod normalno razvija, pa je treba opraviti tudi ultrazvočne preglede.
Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, zlasti v prvem trimesečju (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je teratogeno delovanje metotreksata pri ljudeh: poročali so o smrtih ploda, splavih in/ali kongenitalnih malformacijah (npr. lobanje in obraznih kosti, srčno-žilnega sistema, centralnega živčnega sistema in okončin).
Metotreksat ima močan teratogeni učinek na ljudi s povečanim tveganjem za spontani splav, zastoj rasti ploda in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo.

- Spontani splavi so bili ugotovljeni pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), medtem ko je pri bolnicah z enakimi težavami, ki so se zdravile z drugimi zdravili, ta odstotek 22,5 %.
- Večje prirojene okvare so bile ugotovljene pri 6,6 % živorojenih otrok pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), medtem ko je pri bolnicah z enakimi težavami, ki so se zdravile z drugimi zdravili, ta odstotek približno 4 %.

O izpostavljenosti odmerkom metotreksata, višjim od 30 mg/teden, med nosečnostjo ni na voljo dovolj podatkov, pričakujejo pa se višje stopnje spontanih splavov in kongenitalnih malformacij.
V primerih prekinitve zdravljenja z metotreksatom pred zanositvijo so poročali o normalnih nosečnostih.

Dojenje
Metotreksat pri ljudeh prehaja v materino mleko. Ker obstaja možnost resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih, je zdravilo Metoject v obdobju dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Pred zdravljenjem in med njim je treba dojenje prekiniti.

Plodnost
Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo, kar lahko povzroči zmanjšano plodnost. Ugotovljeno je, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi osrednjega živčevja, kot sta utrujenost in omotičnost. Zdravilo Metoject ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki metotreksata vključujejo supresijo kostnega mozga, pljučno toksičnost, hepatotoksičnost, ledvično toksičnost, nevrotoksičnost, trombembolične dogodke, anafilaktični šok in Stevens-Johnsonov sindrom.

Najpogostejši (zelo pogosti) opaženi neželeni učinki metotreksata vključujejo bolezni prebavil, npr. stomatitis, dispepsijo, bolečine v trebuhu, navzeo, izgubo apetita in nenormalne rezultate jetrnih testov, npr. povečane vrednosti ALAT, ASAT, bilirubina, alkalne fosfataze. Drugi (pogosti) neželeni učinki, ki so se pojavili pogosto, so bili levkopenija, anemija, trombopenija, glavobol, utrujenost, dremavost, pljučnica, intersticijski alveolitis/pnevmonitis, pogosto povezan z eozinofilijo, razjede v ustih, driska, eksantem, eritema in pruritus.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Najpomembnejši neželeni učinki so supresija hematopoetskega sistema in bolezni prebavil.

Za razvrstitev neželenih učinkov po pogostnosti se uporabljajo naslednji izrazi:
zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni
Občasni: Faringitis.
Redki: Okužba (vklj. z reaktivacijo neaktivne kronične okužbe), sepsa, konjunktivitis.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
Zelo redki: Limfom (glejte „opis“ spodaj).

Bolezni krvi in okvare limfnega sistema
Pogosti: Levkopenija, anemija, trombopenija.
Občasni: Pancitopenija.
Zelo redki: Agranulocitoza, hudi primeri depresije kostnega mozga, limfoproliferativne motnje (glejte „opis“ spodaj).
Neznana: Eozinofilija.

Bolezni imunskega sistema
Redki: Alergijske reakcije, anafilaktični šok, hipogamaglobulinemija.

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: Hiter nastop sladkorne bolezni.

Psihiatrične motnje
Občasni: Depresija, zmedenost.
Redki: Spremembe razpoloženja.

Bolezni živčevja
Pogosti: Glavobol, utrujenost, zaspanost.
Občasni: Omotica.
Zelo redki: Bolečine, mišična astenija ali parestezija/hipestezija, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), krči, meningizem, akutni septični meningitis, paraliza.
Neznana: Encefalopatija/levkoencefalopatija.

Očesne bolezni
Redki: Motnje vida.
Zelo redki: Poslabšan vid, retinopatija.

Srčne bolezni
Redki: Perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada.

Žilne bolezni
Redki: Hipotenzija, tromboembolični dogodki.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Pogosti: Pljučnica, intersticijski alveolitis/pnevmonitis, pogosto povezan z eozinofilijo. Simptomi, ki kažejo morebitno hudo okvaro pljuč (intersticijska pljučnica), so: suh, neproduktiven kašelj, zasoplost in zvišana telesna temperatura.
Redki: Pljučna fibroza, pljučnica, ki jo povzroči *Pneumocystis jirovecii*, zasoplost in bronhialna astma, plevralni izliv.

Neznana: Epistaksa, pljučna alveolarna krvavitev.

Bolezni prebavil
Zelo pogosti: Stomatitis, dispepsija, navzea, izguba apetita, bolečina v trebuhu.
Pogosti: Razjede v ustih, driska.
Občasni: Razjede v prebavilih in krvavitev, enteritis, bruhanje, pankreatitis.
Redki: Gingivitis.
Zelo redki: Hematemeza, hematoreja, toksični megakolon.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.4)
Zelo pogosti: Nenormalni izvidi testov delovanja jeter (zvišane vrednosti ALAT, ASAT, alkalne fosfataze in bilirubina).
Občasni: Ciroza, fibroza in maščobna degeneracija jeter, zmanjšanje koncentracije serumskega albumina.
Redki: Akutni hepatitis.
Zelo redki: Odpoved jeter.

Bolezni kože in podkožja
Pogosti: Eksantem, eritem, pruritus.
Občasni: Fotosenzitivnostne reakcije, izpadanje las, povečanje števila revmatoidnih vozličev, kožna razjeda, herpes zoster, vaskulitis, herpesu podobne spremembe na koži, koprivnica.
Redki: Povečana pigmentacija, akne, petehije, ekhimoza, alergijski vaskulitis.
Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), izrazitejše pigmentne spremembe nohtov, akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazija.
Neznana: Eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis, epidermalna nekroza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: Artralgija, mialgija, osteoporoza.
Redki: Stresni zlom.
Neznana: Osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam).

Bolezni sečil
Občasni: Vnetje in razjede sečnega mehurja, okvara ledvic, motnje uriniranja.
Redki: Odpoved ledvic, oligurija, anurija, motnje ravnovesja elektrolitov.
Neznana: Proteinurija.

Motnje reprodukcije in bolezni dojk
Občasni: Vnetje in razjede nožnice.
Zelo redki: Izguba libida, impotenca, ginekomastija, oligospermija, menstrualne motnje, izcedek iz nožnice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Redki: Zvišana telesna temperatura, motnje celjenja ran.
Zelo redki: Lokalne poškodbe (nastanek sterilnega abscesa, lipodistrofija) na mestu injiciranja po intramuskularni ali subkutani uporabi.
Neznana: Astenija, nekroza na mestu injiciranja, edem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pojav in stopnja resnosti neželenih učinkov sta odvisna od odmerjanja ter pogostnosti jemanja. Ker pa do hudih neželenih učinkov lahko pride tudi pri nižjih odmerkih, je nujno, da zdravnik redno spremlja bolnike v kratkih časovnih obdobjih.

Limfom/limfoproliferativne motnje: poročali so o posameznih primerih limfoma in drugih limfoproliferativnih motnjah, ki so v številnih primerih izzvenele po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom.

Subkutane aplikacije metotreksata bolniki bolje prenašajo. Opazili so le blage lokalne reakcije na koži (kot so pekoč občutek, eritem, oteklina, sprememba barve, pruritus, hudo srbenje, bolečina), katerih pogostnost se med zdravljenjem zmanjšuje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

a) Simptomi prevelikega odmerjanja
Toksičnost metotreksata prizadene predvsem hematopoetski sistem.

b) Ukrepi zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja
Kalcijev folinat je specifičen protistrup za nevtraliziranje neželenih toksičnih učinkov metotreksata.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja je treba v eni uri intravensko ali intramuskularno aplicirati odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali večji od neustreznega odmerka metotreksata, odmerjanje pa ponavljati, dokler se serumske ravni metotreksata ne znižajo pod 10^{-7} mol/l.

V primeru izrazito prevelikega odmerka bosta za preprečitev precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih morda potrebni hidracija in alkalizacija urina. Ugotovljeno je bilo, da niti hemodializa niti peritonealna dializa ne pospešita izločanja metotreksata. Obstajajo poročila o učinkovitem izločanju metotreksata z akutno, intermitentno visokopretočno hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX03
Antirevmatično zdravilo za zdravljenje kroničnih, vnetnih revmatičnih bolezni in poliartritičnih oblik juvenilnega idiopatičnega artritisa. Imunomodulatorji in protivnetna zdravila za zdravljenje Chronove bolezni.

Mehanizem delovanja

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v razred citotoksičnih učinkovin, znanih kot antimetaboliti. Deluje s pomočjo kompetitivne inhibicije encima dihidrofolat reduktaze ter tako inhibira sintezo DNA. Še vedno ni pojasnjeno, ali je učinkovitost metotreksata pri obvladovanju psoriaze, psoriatičnega artritisa, kroničnega poliartritisa in Chronove bolezni posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka ter v kolikšni meri k tem učinkom prispeva povečanje zunajcelične koncentracije adenozina na mestih vnetja, ki ga povzroči metotreksat.

Mednarodne klinične smernice kažejo na uporabo metotreksata kot zdravljenje druge izbire za Crohnovo bolezen za bolnike, ki prve izbire zdravljenja z imunomodulatorji, kot sta azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP) ne prenašajo ali se nanj niso odzvali.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v študiji, opravljeni z metotreksatom za Crohnovo bolezen pri kumulativnih odmerkih niso pokazali drugačnega profila varnosti metotreksata, kot je že znani profil. Zato je potrebna pri uporabi metotreksata za zdravljenje Crohnove bolezni podobna previdnost, kot pri zdravljenju drugih revmatičnih in ne-revmatičnih indikacij za metotreksat (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se metotreksat absorbira iz prebavil. V primeru zaužitja majhnih odmerkov (odmerki med 7,5 mg/m² in 80 mg/m² telesne površine) znaša povprečna biološka razpoložljivost približno 70 %, vendar pa so možna precejšnja interindividualna in intraindividualna odstopanja (25 – 100 %). Maksimalne serumske koncentracije so dosežene po 1 – 2 urah.

Biološka razpoložljivost pri subkutanem injiciranju je skoraj 100 %.

Porazdelitev

Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske proteine. Po distribuciji v telesna tkiva najdemo zlasti v jetrih, ledvicah in vranici visoke koncentracije v obliki poliglutamatov, ki se lahko ohranijo tedne ali mesece. Pri vnosu majhnih odmerkov metotreksat v minimalnih količinah preide v likvor. Končna razpolovna doba v povprečju znaša 6 – 7 ur, možna so precejšnja odstopanja (3 – 17 ur). Razpolovna doba je lahko pri bolnikih s tretjim prostorom distribucije (plevralni izliv, ascites) do štirikrat daljša od normalne.

Biotransformacija

Približno 10 % uporabljenega odmerka metotreksata se presnovi v jetrih. Glavni presnovek je 7-hidroskimetotreksat.

Izločanje

Izločanje poteka, predvsem v nespremenjeni v obliki, primarno preko ledvic z glomerulno filtracijo in aktivnim izločanjem v proksimalnem tubulu.
Približno 5 – 20 % metotreksata in 1 – 5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem. Enterohepatični obtok je izrazit.

V primeru okvare ledvic se izločanje znatno podaljša. Ni znano, da bi okvara jeter negativno vplivala na izločanje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo, da metotreksat negativno vpliva na plodnost in je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* ter *in vitro*. Ker običajnih študij karcinogenosti niso opravili, podatki iz študij kronične toksičnosti pri glodalcih pa so nedosledni, metotreksata **ni možno razvrstiti** glede njegove karcinogenosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine
Napolnjene injekcijske brizge iz brezbarvnega stekla (tip I) s prostornino 1 ml in vstavljeno injekcijsko iglo, pakirane v pretisne omote. Bat brizge je sestavljen iz batnega zamaška iz klorbutilne gume (tip I) ter polistirenskega nosilca, ki je nameščena na zamašek.

ali

Napolnjene injekcijske brizge iz brezbarvnega stekla (tip I) s prostornino 1 ml in vstavljeno injekcijsko iglo, pakirane v pretisne omote. Bat brizge je sestavljen iz batnega zamaška iz klorbutilne gume (tip I) ter polistirenskega nosilca, ki je nameščen na zamašek. Varnostni sistem preprečuje vbod z iglo in ponovno uporabo igle.

Velikosti pakiranj
Napolnjene injekcijske brizge, ki vsebujejo 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 oz. 0,60 ml raztopine, so na voljo v pakiranjih po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 in 24 injekcijskih brizg z vstavljeno iglo za subkutano uporabo.

in

Napolnjene injekcijske brizge, ki vsebujejo 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 oz. 0,60 ml raztopine, so na voljo v pakiranjih po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 in 24 injekcijskih brizg z vstavljeno iglo za subkutano uporabo z varnostnim sistemom.

in

Napolnjene injekcijske brizge, ki vsebujejo 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 oz. 0,60 ml raztopine, so na voljo v koledarskih pakiranjih po 6 in 12 injekcijskih brizg z vstavljeno iglo za subkutano uporabo.

in

Napolnjene injekcijske brizge, ki vsebujejo 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 oz. 0,60 ml raztopine, so na voljo v koledarskih pakiranjih po 6 in 12 injekcijskih brizg z vstavljeno iglo za subkutano uporabo z varnostnim sistemom.

Vsa pakiranja so na voljo z razdelki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Način odstranjevanja in ravnanja z zdravilom mora biti skladen načinu odstranjevanja in ravnanja z ostalimi citotoksičnimi pripravki v skladu z lokalnimi zahtevami. Zdravstvene delavke, ki so noseče, ne smejo imeti opravka z zdravilom Metoject oz. ga ne smejo dajati.

Metotreksat ne sme priti v stik s kožo ali sluznico. V primeru kontaminacije je treba prizadeto območje takoj sprati z obilno količino vode.

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Na nekaterih območjih se lahko napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Metoject trži z varnostnim sistemom, ki preprečuje vbod z iglo in ponovno uporabo igle.

Navodila za subkutano uporabo zdravila Metoject brez varnostnega sistema
Najprimernejša mesta za injiciranje so:
- zgornji del stegna,
- trebuh, razen okoli popka.

1. Očistite izbrano mesto injiciranja in predel okoli njega z milom in vodo ali razkužilom.
2. Potegnite zaščitni plastični pokrovček naravnost dol.
3. Ustvarite kožno gubo tako, da nežno stisnete predel okoli mesta injiciranja.
4. Gubo morate držati, dokler po injiciranju ne izvlečete brizge iz kože.
5. Vstavite iglo do konca v kožo pod kotom 90 stopinj.
6. Počasi potisnite bat navzdol in vbrizgajte tekočino pod kožo. Izvlecite iglo iz kože pod enakim kotom (90 stopinj).

Navodila za subkutano uporabo zdravila Metoject z varnostnim sistemom
Najprimernejša mesta za injiciranje so:
- zgornji del stegna,
- trebuh, razen okoli popka.

1. Očistite izbrano mesto injiciranja in predel okoli njega z milom in vodo ali razkužilom.
2. Potegnite zaščitni plastični pokrovček naravnost dol.
3. Ustvarite kožno gubo tako, da nežno stisnete predel okoli mesta injiciranja.
4. Gubo morate držati, dokler po injiciranju ne izvlečete brizge iz kože.
5. Vstavite iglo do konca v kožo pod kotom 90 stopinj.
6. Počasi potisnite bat navzdol in vbrizgajte tekočino pod kožo. Izvlecite iglo iz kože pod enakim kotom (90 stopinj).
7. Zaščitni pokrovček bo samodejno pokril iglo.

Opomba: varnostni sistem, ki se sproži ob sprostitvi zaščitnega pokrovčka, se lahko aktivira šele, ko se brizga popolnoma izprazni s potiskanjem bata do konca navzdol.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01009/001-080
H/10/01009/161-240
H/10/01009/351-390

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. september 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 8. 2026