

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metoject PEN 7,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 12,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 15 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 17,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 22,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 27,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Metoject PEN 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,15 ml raztopine vsebuje 7,5 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,2 ml raztopine vsebuje 10 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,25 ml raztopine vsebuje 12,5 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,3 ml raztopine vsebuje 15 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,35 ml raztopine vsebuje 17,5 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,4 ml raztopine vsebuje 20 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,45 ml raztopine vsebuje 22,5 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 25 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,55 ml raztopine vsebuje 27,5 mg metotreksata.
1 napolnjen injekcijski peresnik z 0,6 ml raztopine vsebuje 30 mg metotreksata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Bistra, rumenorjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Metoject PEN je indicirano za zdravljenje:

- aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih;
- poliartritičnih oblik hudega, aktivnega juvenilnega idiopatičnega artritisa, pri katerih je bil odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) nezadosten;
- zmerne do hude psoriaze pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko terapijo ter hudega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih;
- blage do zmerne Crohnove bolezni, zdravilo samo 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 PEN (metotreksat)

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatičnega artritisa, psoriaze, psoriatičnega artritisa in Crohnove bolezni se zdravilo Metoject PEN (metotreksat) **sme uporabljati samo enkrat na teden**. Napake pri odmerjanju pri uporabi zdravila Metoject PEN (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. Bolnike je treba poučiti in usposobiti glede pravilne tehnike injiciranja za samoaplikacijo metotreksata. Prvo injekcijo zdravila Metoject PEN je treba dati pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Zdravilo Metoject PEN se injicira **enkrat na teden**.

Bolnika je treba izrecno obvestiti o dejstvu, da se zdravilo Metoject PEN aplicira **samo enkrat na teden**. Priporočamo, da se za injiciranje določi en stalni dan v tednu.

Izločanje metotreksata je manjše pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (ascites, pleuralni izliv). Pri takih bolnikih je treba posebej skrbno spremljati toksičnost in jim odmerek zmanjšati, v nekaterih primerih pa je treba prekiniti uporabo metotreksata (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Odmerjanje

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritidom

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden**, ki se aplicira subkutano. Glede na aktivnost bolezni pri posamezniku in glede na toleranco bolnika se lahko začetni odmerek postopoma povečuje po 2,5 mg tedensko. Na splošno se tedenski odmerek, ki je 25 mg, ne sme preseči. Odmerki, ki presegajo 20 mg/teden, so 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 najmanjšega odmerka, ki še omogoča učinkovito vzdrževanje.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, s poliartritičnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa

Priporočeni odmerek je 10–15 mg/m² telesne površine/**enkrat na teden**. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na priporočeni odmerek, se lahko odmerek poveča do 20 mg/m² telesne površine/**enkrat na teden**. Če se odmerek poveča, je indicirano pogostejše spremljanje.

Ker o intravenski uporabi pri otrocih in mladostnikih ni na voljo dovolj podatkov, je parenteralna uporaba omejena na subkutano injiciranje.

Bolnike z JIA je treba vedno napotiti k specialistu za revmatologijo, ki se ukvarja z zdravljenjem otrok in mladostnikov.

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 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih s psoriazo vulgaris in psoriatičnim artritidom

Priporoča se, da se en teden pred zdravljenjem parenteralno uporabi testni odmerek, ki znaša 5–10 mg, da se ugotovijo morebitne idiosinkratične neželene reakcije. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden**, ki se aplicira subkutano. Odmerek je treba postopoma povečevati, vendar na splošno ne sme preseči tedenskega odmerka 25 mg metotreksata. Odmerke, ki presegajo 20 mg tedensko, je mogoče povezati s precejšnjim povečanjem toksičnosti, zlasti z zaviranjem delovanja kostnega mozga. Odziv na zdravljenje se na splošno lahko pričakuje po približno 2–6 tednih. Ko je želeni rezultat zdravljenja dosežen, je treba odmerek postopoma zmanjševati do najmanjšega odmerka, ki še omogoča učinkovito vzdrževanje.

Največji tedenski odmerek

Odmerek se po potrebi poveča, 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 povečala.

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 PEN za zdravljenje Crohnove bolezni pri tej populaciji.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zdravilo Metoject PEN uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi tako kot sledi:

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

Glejte poglavje 4.3.

Bolniki z okvaro jeter

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 zaradi zmanjšane delovanja jeter in ledvic ter manjših rezerv folata, ki so posledica starosti.

Uporaba pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites)

Ker je lahko razpolovna doba metotreksata pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve podaljšana za štirikrat glede na normalno, bo morda pri teh bolnikih treba zmanjšati odmerek, v nekaterih primerih pa opustiti uporabo metotreksata (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Metoject PEN raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku se lahko daje samo po subkutani poti.

Skupno trajanje zdravljenja določi zdravnik.

Smernice za uporabo Metoject PEN raztopine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku so spodaj.

Upoštevajte, da je treba uporabiti vso vsebino peresnika.

Navodila za subkutano uporabo injekcijskega peresnika Metoject PEN z rumeno zaporko in rumenim gumbom za injiciranje (avtomatski injektor za injiciranje v treh korakih)

Najprimernejši predeli za injiciranje so:

- zgornji del stegna,
- trebuh, razen okoli popka.

1. Očistite izbrano mesto injiciranja in njegovo okolico.
2. Potegnite zaporko naravnost dol.
3. Ustvarite kožno gubo tako, da nežno stisnete predel na mestu injiciranja.
4. Gubo morate držati stisnjeno, dokler peresnika Metoject PEN ne odstranite iz kože po injiciranju.
5. Trdno potisnite injekcijski peresnik Metoject PEN v kožo pod kotom 90 stopinj, da odklenete gumb. Nato gumb pritisnite (klik označuje začetek injiciranja).
6. Injekcijskega peresnika Metoject PEN ne odstranite iz kože, preden se injiciranje konča, da preprečite nepopolno injiciranje. To lahko traja do 5 sekund.
7. Odstranite injekcijski peresnik Metoject PEN iz kože pod enakim 90-stopinjskim kotom.
8. Ščitnik se samodejno premakne nad iglo in se nato zaklene.

Navodila za subkutano uporabo injekcijskega peresnika Metoject PEN s prosojno zaščitno zaporko in modrim pokrovčkom za iglo (avtomatski injektor za injiciranje v dveh korakih)

Najprimernejši predeli za injiciranje so:

- zgornji del stegna,
- spodnji del trebuha, razen 5 cm okoli popka.

1. Očistite mesto injiciranja.
2. Močno potegnite prosojno zaporko naravnost dol.
3. Po odstranitvi zaporka pritisnite nepokriti modri pokrovček igle ob kožo pod kotom 90 stopinj. Ni vam treba ustvariti kožne gube.
4. Za začetek injiciranja potisnite injekcijski peresnik Metoject PEN navzdol do konca (prvi »klik« označuje začetek injiciranja).
5. Injiciranje dokončajte tako, da injekcijski peresnik Metoject PEN pritiskate ob kožo, dokler:
 - ✓ ne zaslišite drugega »klika«, ki kmalu sledi prvemu;
 - ✓ ali: dokler se modri bat ne neha premikati in zapolni kontrolno okence;
 - ✓ ali: dokler ne preteče 5 sekund.
6. Odstranite injekcijski peresnik Metoject PEN iz kože pod enakim 90-stopinjskim kotom.
7. Modri pokrovček igle se samodejno pomakne nad iglo in se nato zaklene.

Opomba:

Če peroralno dajanje zamenjamo s parenteralnim, bo morda treba zmanjšati odmerek zaradi spremenljive biološke uporabnosti metotreksata po peroralnem dajanju.

Skladno z veljavnimi smernicami zdravljenja bo morda treba razmisliti o nadomeščanju folne kisline.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Metoject PEN je kontraindicirano v primeru:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hude okvare jeter (glejte poglavje 4.2);
- čezmernega uživanja alkohola;
- hude okvare ledvic (očistek kreatinina, manjši od 30 ml/min; glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- že obstoječih krvnih diskrazij, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali izrazita anemija;
- resnih, akutnih ali kroničnih okužb, 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);
- sočasnega cepljenja z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo biti jasno obveščeni o tem, da je treba zdravilo dajati **enkrat tedensko**, ne vsak dan. Bolniki, ki se zdravijo, morajo biti pod ustreznim nadzorom, tako da se lahko čim prej odkrijejo in ocenijo znaki morebitnih toksičnih učinkov ali neželenih reakcij. Zato sme zdravljenje z metotreksatom uvesti in nadzorovati samo zdravnik, ki je usposobljen in izkušen v uporabi antimetabolitov. Zaradi možnosti hudih ali celo smrtno nevarnih toksičnih reakcij mora zdravnik bolnika v celoti obvestiti o možnih tveganjih in 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 in 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 pogostosti 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 na videz varnih odmerkih metotreksata lahko nenadoma pride do zavore hematopoeze. Ob vsakem občutnejšem padcu števila belih krvničk in krvnih ploščic je treba takoj prekiniti uporabo zdravila in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o vseh znakih in simptomih, ki bi lahko kazali na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno 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 ravnih transaminaz.

4. S preiskavami delovanja ledvic in analizami urina je treba spremljati **delovanje ledvic** (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
Ker se metotreksat izloča predvsem skozi ledvice, lahko ob okvarjenem delovanju ledvic pričakujemo povečane serumske koncentracije, kar lahko povzroči hude neželene učinke. Pri bolnikih, ki bi lahko imeli poslabšano 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 pripeljejo do motenj v tvorbi krvi. Tudi dehidracija lahko poveča toksičnost metotreksata.
5. **Ocena delovanja dihal**
Pozornost je treba nameniti simptomom okvarjenega delovanja pljuč. Po potrebi se opravi tudi preiskava delovanja pljuč. Pri prizadetosti pljuč sta potrebna hitro diagnosticiranje in prekinitev uporabe metotreksata. Pljučni simptomi (zlasti suh, neproduktiven kašelj) ali nespecifični pnevmonitis, ki se pojavijo med zdravljenjem z metotreksatom, lahko kažejo morebitno nevarno lezijo. Zdravljenje je treba prekiniti in opraviti 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 zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja, hipoksemija in infiltrati na rentgenski sliki prsnega koša. Treba je 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 pri neaktivnih, kroničnih okužbah (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ali C) zaradi njihove možne aktivacije. Med zdravljenjem z metotreksatom se bolnik ne sme 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 citotoksično zdravljenje.

Obstajajo poročila o tem, da sočasno jemanje folatnih antagonistov, npr. trimetoprima/sulfametoksazola, v redkih primerih povzroča akutno megaloblastno pancitopenijo.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko ponovno pojavijo dermatitis, ki ga povzroči obsevanje, in sončne opekline (spominska reakcija). Med obsevanjem z UV-žarki in sočasno uporabo metotreksata se lahko psoriatične spremembe še poslabšajo.

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

Driska in ulcerativni stomatitis sta lahko toksična učinka in zahtevata prekinitve zdravljenja, drugače lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi perforacije črevesja.

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

Pri zdravljenju psoriaze se lahko metotreksat uporablja samo pri zmerni do hudi psoriazi, ki se na topične oblike zdravljenja ne odziva ustrezno, vendar šele po postavitvi diagnoze z biopsijo in/ali po posvetu z dermatologom.

Pri onkoloških bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z metotreksatom in jih ni mogoče izključiti iz zdravljenja z metotreksatom pri neonkoloških indikacijah, so poročali o encefalopatiji/levkoencefalopatiji.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so prejeli 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 PEN 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 med sočasnim jemanjem drugih hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki

spc (SI) Metoject PEN solution for injection in pre-filled pen

National version: 09/2023

JAZMP-WS/060 (WS/635) - 20.9.2023

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 in neabsorpcijski antibiotiki širokega spektra, lahko z zaviranjem črevesne flore ali supresijo bakterijskega metabolizma motijo enterohepatični obtok.

Antibiotiki

Antibiotiki, kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin, lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako da se lahko povečajo serumske koncentracije metotreksata ter sočasna hematološka in gastrointestinalna toksičnost.

Zdravila, ki se v veliki meri vežejo na plazemske proteine

Metotreksat se veže na plazemske proteine in lahko ga izrivajo druga zdravila, ki se vežejo na proteine, kot so salicilati, hipoglikemiki, diuretiki, sulfonamidi, difenilhidantoini, tetraciklini, kloramfenikol in p-aminobenzojska kislina ter kislila 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. Domnevajo, da utegnejo višje serumske koncentracije metotreksata povečati hematološko toksičnost. Obstaja tudi možnost povečanja toksičnosti, kadar se majhen odmerek metotreksata kombinira z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali salicilati.

Zdravila z neželenimi učinki na kostni mozeg

Pri zdravljenju z zdravili, ki imajo lahko neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), je potrebna pozornost na možnost izrazite okvare tvorbe krvi.

Zdravila, ki povzročajo pomanjkanje folata

Sočasno jemanje zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol), lahko poveča toksičnost metotreksata. Zato se v primeru obstoječega pomanjkanja folne kisline priporoča še posebna previdnost.

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

Pri sočasni uporabi zdravila Metoject PEN in drugih antirevmatskih zdravil (npr. spojine zlata, penicilamin, hidroksiklorokin, 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 zaviranja sinteze folne kisline prek sulfasalazina, so tovrstne neželene učinke v več študijah opazili samo v redkih posameznih primerih.

Merkaptopurin

Metotreksat povečuje plazemske ravni merkaptopurina. Pri kombinaciji metotreksata in merkaptopurina bo zato morda treba prilagoditi odmere.

Zaviralci protonske črpalke

Sočasno jemanje zaviralcev 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 zaviranja ledvičnega izločanja metabolita 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drhtenjem.

Teofilin

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina. Kadar se uporablja sočasno z metotreksatom, je treba spremljati ravni teofilina.

Napitki, ki vsebujejo kofein ali teofilin

Med zdravljenjem z metotreksatom se ne smejo čezmerno uživati napitki, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, brezalkoholne pijače, ki vsebujejo kofein, pravi 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 Metoject PEN 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

Zdravilo Metoject PEN ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi osrednjega živčevja, kot sta utrujenost in omotičnost.

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 boleznih 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 boleznih prebavil.

Za razvrstitev neželenih učinkov po pogostosti se uporabljajo naslednji izrazi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ 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 pogostnost: 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 pogostnost: 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 poškodbo pljuč (intersticijska pljučnica), so: suh, neproduktiven kašelj, zasoplost in zvišana telesna temperatura.

Redki: Pljučna fibroza, pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, zasoplost in bronhialna astma, plevralni izliv.

Neznana pogostnost: 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, hematurija, 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: Preobčutljivost na svetlobo, 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 pogostnost: Eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: Artralgija, mialgija, osteoporoza.

Redki: Stresni zlom.

Neznana pogostnost: Osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam).

Bolezni sečil

Občasni: Vnetje in razjede sečnega mehurja, okvara ledvic, moteno uriniranje.

Redki: Odpoved ledvic, oligurija, anurija, motnje ravnovesja elektrolitov.

Neznana pogostnost: 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.

Neznana pogostnost: Astenija, nekroza na mestu injiciranja, edem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pogostost pojavljanja in stopnja resnosti neželenih učinkov sta odvisni od velikosti odmerkov in pogostosti uporabe zdravila. Ker se hudi neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri manjših odmerkih, je nujno, da zdravnik redno spremlja bolnike v kratkih časovnih presledkih.

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

Subkutano aplikacijo metotreksata bolniki lokalno dobro prenašajo. Opazili so samo blage lokalne reakcije na koži (kot so pekoč občutek, eritem, oteklina, sprememba barve, pruritus, hudo srbenje, bolečina), katerih pogostost 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

Simptomi prevelikega odmerjanja

Toksičnost metotreksata prizadene predvsem hematopoetski sistem.

Ukrepi zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja

Kalcijev folinat je specifičen protistrup za nevtraliziranje toksičnih neželenih učinkov metotreksata.

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju je treba v času največ ene ure 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.

Pri izrazito prevelikem odmerku bosta za preprečitev precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih morda potrebni hidracija in alkalizacija urina. Ugotovljeno je, da niti hemodializa niti peritonealna dializa ne pospešita izločanja metotreksata. Obstajajo poročila o učinkovitem očišču 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 kompetitivnim zaviranjem encima dihidrofolat-reduktaze in tako zavira 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 koliko k tem učinkom prispeva povečanje zunajcelične koncentracije adenoza 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 revmatskih in ne-revmatskih indikacij za metotreksat (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se metotreksat absorbira iz prebavil. Ob zaužitju majhnih odmerkov (odmerki med 7,5 mg/m² in 80 mg/m² telesne površine) je povprečna vrednost biološke uporabnosti približno 70 %, vendar pa so mogoča precejšnja odstopanja pri posameznikih in med različnimi bolniki (25–100 %). Najvišje serumske koncentracije so dosežene po 1–2 urah.

Biološka uporabnost po subkutani, intravenski in intramuskularni uporabi je primerljiva in skoraj 100-odstotna.

Porazdelitev

Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske proteine. Po porazdelitvi v telesna tkiva najdemo zlasti v jetrih, ledvicah in vranici visoke koncentracije v obliki poliglutamata, ki se lahko ohranijo tedne ali mesece. Pri vnosu majhnih odmerkov preidejo minimalne količine metotreksata v cerebrospinalno tekočino. Končni razpolovni čas je povprečno 6–7 ur, vendar s precejšnjimi odstopanji (3–17 ur). Razpolovni čas je lahko pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites) do štirikrat daljši od normalnega.

Biotransformacija

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

Izločanje

Izločanje poteka, večinoma v nespremenjeni obliki, predvsem skozi ledvice 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 močno izražen.

Pri ledvični okvari 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, da je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* ter *in vitro*. Ker običajne študije karcinogenosti niso bile izvedene, podatki iz študij kronične toksičnosti pri glodavcih pa so nedosledni, metotreksata **ni mogoče razvrstiti** glede njegove karcinogenosti za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid,
natrijev hidroksid (za uravnavanje vrednosti pH),
klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjeni injekcijski peresniki, ki vsebujejo brezbarvno napolnjeno brizgo (stekleno) z batnim zamaškom (iz klorobutilne gume) in vgrajeno injekcijsko iglo. Brizga je od zunaj opremljena s pripomočkom za samoaplikacijo (injekcijski peresnik).

Napolnjen injekcijski peresnik Metoject PEN je na voljo v obliki avtomatskega injektorja za injiciranje v treh korakih, ki ima rumeno zaporko in rumen gumb za injiciranje, ali v obliki avtomatskega injektorja za injiciranje v dveh korakih s prosojno zaščitno zaporko in modrim pokrovčkom za iglo.

Velikosti pakiranj:

Napolnjeni injekcijski peresniki, ki vsebujejo 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) ali 0,6 ml (30 mg) raztopine, so na voljo v pakiranjih po 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 in 24 napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Z zdravilom je treba ravnati in ga odstraniti skladno z lokalnimi predpisi. Zdravstvene delavke, ki so noseče, ne smejo ravnati z zdravilom Metoject PEN oz. ga dajati bolnikom.

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 zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Telefon: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01009/241-350

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. marec 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 03. oktober 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 9. 2023