

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje < 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra raztopina, rumene do rjave barve.

pH: med 7,0 do 9,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Metotreksat je indiciran za zdravljenje

- aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih;
- poliartikularnih oblik hudega aktivnega juvenilnega idiopatskega artritisa (JIA), če odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ni zadosten;
- hude, trdovratne psoriaze, ki povzroča invalidnost in se ne odziva ustrezno na druge oblike zdravljenja, npr. na fototerapijo, PUVA (psoralen + UVA) in retinoide, ter hudega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih;
- blage do zmerne Crohnove bolezni kot monoterapija ali v kombinaciji s kortikosteroidi pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo na tiopurine ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Metotreksat smejo predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo metotreksata in v celoti razumejo tveganja zdravljenja z njim.

Aplikacijo zdravila mora rutinsko opravljati zdravstveno osebje. Če klinična situacija to dopušča, lahko lečeči zdravnik v primerih, ki jih izbere, dovoli bolniku, da si zdravilo pod kožo injicira sam. Bolnike, ki si sami dajejo metotreksat, je treba poučiti o pravilni tehniki injiciranja in jih usposobiti zanj. Prvo injiciranje zdravila Methofill je treba izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom.

Metotreksat se injicira **enkrat na teden**.

Bolnika je treba izrecno obvestiti o posebnosti, da dajanje poteka **enkrat na teden**. Kot dan injiciranja je priporočljivo določiti ustrezen dan, ki se ne bo spreminjal.

Pri bolnikih, ki imajo tretji prostor porazdelitve (plevralni izliv, ascites), je izločanje metotreksata zmanjšano. Pri takšnih bolnikih je treba še zlasti skrbno spremljati toksičnost in zmanjšati odmerek, v nekaterih primerih pa dajanje metotreksata prekiniti (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Pomembno opozorilo o odmerjanju zdravila Methofill (metotreksat)

Zdravilo Methofill (metotreksat) se za zdravljenje revmatoidnega artritisa, juvenilnega artritisa, luskavičnega artritisa, luskavice in Crohnove bolezni **sme uporabiti samo enkrat na teden**. Napake pri odmerjanju zdravila Methofill (metotreksata) lahko privedejo do resnih neželenih učinkov, vključno s smrtjo. To poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila preberite zelo natančno.

Odmerjanje

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritismom

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden** subkutano. Odvisno od aktivnosti bolezni pri posameznem bolniku in glede na bolnikovo prenašanje zdravila je odmerjanje mogoče postopno povečevati za 2,5 mg na teden. Vendar tedenski odmerek v splošnem ne sme preseči 25 mg. Odmerki nad 20 mg/teden pa so povezani s pomembnim povečanjem toksičnosti, zlasti v obliki supresije kostnega mozga. Odziv na zdravljenje je mogoče pričakovati po približno 4 do 8 tednih. Ko je dosežen želen terapevtski učinek, je treba odmerek postopno zmanjšati do najmanjšega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, s poliartikularnimi oblikami juvenilnega idiopatskega artritisa

S tem zdravilom ne smejo biti zdravljeni otroci s telesno površino, manjšo od 0,75 m². Če so potrebni odmerki, manjši od 7,5 mg, je treba uporabiti drugo zdravilo.

Priporočeni odmerek znaša 10–15 mg/m² telesne površine (BSA - body surface area) **enkrat na teden**. Pri primerih, pri katerih ni odziva na zdravljenje, je tedenski odmerek mogoče povečati do 20 mg/m² telesne površine **enkrat na teden**. Vendar pa je potrebno v primeru povečanja odmerka bolnika pogosteje nadzirati.

Bolnike z JIA je treba vedno napotiti k specialistu za revmatologijo, specializiranemu za zdravljenje otrok in mladostnikov.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 3 let starosti, ni priporočljiva, ker za to populacijo ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.4.).

Odmerjanje pri bolnikih z luskavico (psoriasis vulgaris) in psoriatičnim artritisom

Da bi odkrili idiosinkratične neželene reakcije, je priporočljivo en teden pred zdravljenjem uporabiti testni odmerek 5–10 mg parenteralno. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden** subkutano. Odmerek je treba povečevati postopoma in na splošno ne sme preseči tedenskega odmerka 25 mg metotreksata. Odmerke nad 20 mg/teden lahko spremlja pomembno povečanje toksičnosti, zlasti supresije kostnega mozga. Odziv na zdravljenje je na splošno mogoče pričakovati v 2 do 6 tednih. Ko je dosežen želen terapevtski učinek, je treba odmerek postopno zmanjšati do najmanjšega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Največji tedenski odmerek

Odmerek se po potrebi poveča, vendar na splošno ne sme preseči največjega priporočenega tedenskega odmerka 25 mg. V redkih izjemnih primerih je lahko klinično upravičen večji odmerek, ki pa ne sme preseči največjega tedenskega odmerka 30 mg metotreksata, ker se toksičnost izrazito poveča.

Odmerjanje pri bolnikih s Crohnovo boleznijo

- Uvedba zdravljenja:

25 mg/teden subkutano.

Odziv na zdravljenje je mogoče pričakovati po približno 8 do 12 tednih.

- Vzdrževalno zdravljenje:

15 mg/teden subkutano.

V pediatrični populaciji ni dovolj izkušenj, da bi v tej populaciji priporočali uporabo metotreksata za zdravljenje Crohnove bolezni.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba metotreksat uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi, kot sledi:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek
> 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metotreksata se ne sme uporabljati.

Glejte poglavje 4.3.

Bolniki z okvaro jeter

Metotreksat je treba zelo previdno – če sploh – uporabljati pri bolnikih s pomembno trenutno ali predhodno boleznijo jeter, zlasti če je ta bolezen posledica alkohola. Če je koncentracija bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), je metotreksat kontraindiciran.

Za celoten seznam kontraindikacij glejte poglavje 4.3.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših ljudeh je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšane delovanja jeter in ledvic, pa tudi zaradi zmanjšanja rezerv folata, ki se pojavi s starostjo.

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

Pri bolnikih, ki imajo tretji prostor porazdelitve, se lahko razpolovni čas metotreksata podaljša do 4-krat v primerjavi z normalnim. Zato je treba odmerek metotreksata zmanjšati, v nekaterih primerih pa uporabo metotreksata prekiniti (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Trajanje in način uporabe

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.
Upoštevajte, da je treba porabiti celotno vsebino.

Raztopino metotreksata za injiciranje je treba dajati subkutano.

Celotno trajanje zdravljenja določi zdravnik.

Navodila za subkutano uporabo so navedena v poglavju 6.6.

Opomba

V primeru prehoda s peroralne uporabe na parenteralno uporabo bo morda potrebno zmanjšanje odmerka zaradi variabilne biološke uporabnosti metotreksata po peroralni uporabi.

V skladu z veljavnimi smernicami zdravljenja bo morda potrebo razmisliti o dodajanju folne kisline.

4.3 Kontraindikacije

Metotreksat je kontraindiciran pri

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.2),
- zlorabi alkohola,
- hudi okvari ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/minuto, glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- obstoječih krvnih diskrazijah, npr. hipoplaziji kostnega mozga, levkopeniji, trombocitopeniji ali pomembni anemiji,
- resnih akutnih ali kroničnih okužbah, npr. pri tuberkulozi, HIV ali drugih sindromih imunske pomanjkljivosti,
- razjedah v ustni votlini in znani aktivni ulkusni bolezni prebavil,
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6),
- sočasnem cepljenju z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba jasno povedati, da morajo zdravilo uporabljati **enkrat na teden**, ne vsak dan.

Med zdravljenjem je treba bolnike ustrezno nadzorovati, da je mogoče znake morebitnih toksičnih učinkov ali neželenih učinkov odkriti in ovrednotiti čim prej. Zato smejo metotreksat dajati le zdravniki, ki imajo znanje o antimetabolitnem zdravljenju in izkušnje z njegovo uporabo, oziroma se ga sme dajati le pod nadzorom takšnih zdravnikov. Zaradi možnosti hudih ali celo smrtnih toksičnih reakcij mora zdravnik bolnika izčrpno seznaniti s spremljajočimi tveganji in priporočenimi varnostnimi ukrepi.

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja ali ponovno uvedbo zdravljenja z metotreksatom po prekinitvi:

Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, jetrni encimi, bilirubin, serumski albumin, rentgensko slikanje prsnega koša in preiskave delovanja ledvic. Kadar je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo in hepatitis.

Med zdravljenjem

Spodaj navedene preiskave je treba prva dva tedna izvajati vsak teden, nato pa en mesec vsaka dva tedna; pozneje je pogostnost odvisna od števila levkocitov in stabilnosti bolnika, in sicer naslednjih šest mesecev vsaj enkrat na mesec in zatem vsaj enkrat na tri mesece.

V primeru povečanja odmerka pridejo v poštev tudi pogostejša spremljanja. Zlasti starejše bolnike je treba pogosto preverjati glede zgodnjih znakov toksičnosti.

1. Pregled ust in žrela glede sprememb na sluznici.
2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov. Zavrtje hematopoeze zaradi metotreksata se lahko pojavi nenadoma in ob navidezno varnih odmerkih. Vsako močno zmanjšanje števila levkocitov ali trombocitov zahteva takojšnje prenehanje uporabe zdravila in uvedbo ustreznega podpornega zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika obvestiti o vsakem znaku ali simptomu, ki kaže na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba skrbno kontrolirati krvno sliko in število trombocitov.
3. Testi jetrne funkcije
V primeru kakršnih koli nepravilnosti testov jetrne funkcije, drugih neinvazivnih preiskav jetrne fibroze ali biopsije jeter se zdravljenja ne sme začeti, če pa se takšne nepravilnosti pojavijo med zdravljenjem, je zdravljenje treba prekiniti.

Pri 13 do 20 % bolnikov je bilo opisano prehodno zvišanje transaminaz na dva- do trikratno zgornjo normalno mejo. Stalno zvišanje jetrnih encimov in/ali znižanje ravni albumina v serumu lahko kaže na hudo hepatotoksičnost. V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja.

Pri histoloških spremembah, fibrozi in, redkeje, cirozi jeter predhodni testi jetrne funkcije niso nujno nenormalni. Pri cirozi obstajajo primeri, ko so vrednosti transaminaz normalne. Zato je treba poleg testov jetrne funkcije razmisliti tudi o neinvazivnih diagnostičnih metodah za spremljanje stanja jeter. O biopsiji jeter je treba razmisliti glede na posamezni primer, ob upoštevanju sočasnih bolezni pri bolniku, njegove anamneze in tveganj, povezanih z biopsijo. Dejavniki tveganja za hepatotoksičnost vključujejo predhodno prekomerno uživanje alkohola, stalno zvišanje jetrnih encimov, bolezen jeter v anamnezi, dedne bolezni jeter v družinski anamnezi, sladkorno bolezen, debelost in predhodni stik s hepatotoksičnimi zdravili ali kemikalijami ter dolgotrajno zdravljenje z metotreksatom.

Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme uporabljati drugih hepatotoksičnih zdravil, razen če je res nujno. Bolniki se morajo izogniti uživanju alkohola (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki hkrati jemljejo druga hepatotoksična zdravila, je treba skrbneje kontrolirati jetrne encime.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od inzulina, saj se je pri posameznih primerih razvila ciroza jeter brez kakršnih koli povišanih vrednosti transaminaz.

4. Delovanje ledvic je treba kontrolirati s preiskavami ledvične funkcije in analizo urina (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Metotreksat se izloča predvsem skozi ledvice, zato je v primeru okvare ledvic mogoče pričakovati višjo koncentracijo v serumu; posledica so lahko hudi neželeni učinki.

V primeru okvarjenega delovanja ledvic (npr. pri starejših) morajo biti kontrole pogostejše. To še zlasti velja med sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata, povzročajo okvaro ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), ali lahko privedejo do motenj v tvorbi krvi. Toksičnost metotreksata lahko poveča tudi dehidracija.

5. Ocena dihal: treba je spremljati simptome okvarjenega delovanja pljuč in po potrebi izvesti teste pljučne funkcije. Prizadetost pljuč zahteva hitro diagnozo in opustitev metotreksata. Pljučni simptomi (zlasti suh, neproduktiven kašelj) ali nespecifičen pnevmonitis med zdravljenjem z metotreksatom lahko kažejo potencialno nevarno spremembo, in zahtevajo prekinitev zdravljenja in podrobne preiskave. Pojavi se lahko akutni ali kronični intersticijski pnevmonitis, pogosto v povezavi z eozinofilijo v krvi, poročali pa so tudi o smrtnih primerih. Čeprav je klinična slika raznolika, se pri bolnikih z boleznijo pljuč zaradi metotreksata praviloma pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja, hipoksemija in infiltrat na rentgenski sliki prsnega koša; izključiti je treba okužbo. Pljučne bolezni, povzročene z metotreksatom, niso bile vedno popolnoma reverzibilne. Ta sprememba se lahko pojavi ne glede na odmerek.

Poleg tega so pri uporabi metotreksata za revmatološke in sorodne indikacije poročali o pljučni alveolarni krvavitvi. Ta dogodek je lahko povezan tudi z vaskulitisom in drugimi sočasnimi boleznimi. Pri sumu na pljučno alveolarno krvavitev je treba uvesti takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

6. Metotreksat lahko zaradi vpliva na imunski sistem poslabša odziv na cepljenje in vpliva na rezultate imunoloških testov. Posebna pozornost je potrebna tudi v primeru neaktivnih kroničnih okužb (npr. herpesa zoster, tuberkuloze, hepatitisa B ali C), ker lahko pride do njihove aktivacije. Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme izvajati cepljenj z živimi cepivi.

Bolnikom, ki prejemajo nizke odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi; v takšnem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfom ne pokaže znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.

Med sočasno uporabo folatnih antagonistov, npr. trimetoprima-sulfametoksazola, je bila v redkih primerih opisana akutna megaloblastna pancitopenija.

Fotosenzitivnost

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.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko znova pojavi dermatitis, ki ga povzroča obsevanje, in sončne opekline (spominska reakcija). Psoriatične spremembe se lahko med obsevanjem z UV-žarki in hkratno uporabo metotreksata poslabšajo.

Pri bolnikih, ki imajo tretji prostor porazdelitve (plevralni izliv, ascites), je izločanje metotreksata zmanjšano. Pri takšnih bolnikih je treba še zlasti skrbno spremljati toksičnost in zmanjšati odmerek, v nekaterih primerih pa dajanje metotreksata prekiniti. Plevralni izliv in ascites je treba drenirati pred uvedbo zdravljenja z metotreksatom (glejte poglavje 5.2).

Driska in ulcerativni stomatitis sta lahko toksična učinka in zahtevata prekinitev zdravljenja, ker se sicer lahko pojavi hemoragični enteritis in smrt zaradi perforacije črevesa.

Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Za zdravljenje psoriaze se lahko metotreksat uporablja le za primere hude, trdovratne psoriaze, ki povzroča invalidnost in se ne odziva ustrezno na druge oblike zdravljenja, vendar le, če je diagnoza ugotovljena z biopsijo in/ali po posvetu z dermatologom.

Pri onkoloških bolnikih, ki so dobivali metotreksat, sta bili opisani encefalopatija oz. levkoencefalopatija in ju med zdravljenjem z metotreksatom pri neonkoloških indikacijah ni mogoče izključiti.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat, večinoma skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). PML je lahko smrtna in jo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi imunsko oslabljenih bolnikov, pri katerih so se pojavili novi nevrolški simptomi ali pa so se poslabšali obstoječi.

Plodnost in reprodukcija

Plodnost

Pri metotreksatu so poročali o tem, da pri ljudeh med zdravljenjem in krajše obdobje po prekinitvi zdravljenja povzroča oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo pri ljudeh, v času dajanja pa poslabša plodnost ter vpliva na spermatogenezo in oogenezo. Kaže, da so ti učinki po prekinitvi zdravljenja reverzibilni.

Teratogenost – tveganje za reprodukcijo

Metotreksat pri ljudeh povzroča embriotoksičnost, splav in okvare ploda. Zato se je treba z ženskami v rodni dobi pogovoriti o možnih učinkih na reprodukcijo, izgubi nosečnosti in prirojenih malformacijah (glejte poglavje 4.6.). Pred uporabo zdravila Methofill je treba izključiti nosečnost. V primeru zdravljenja žensk v rodni dobi je treba med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Za nasvete glede kontracepcije pri moških 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 starosti, ni priporočljiva, ker za to populacijo ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.2.).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alkohol, hepatotoksična zdravila, hemotoksična zdravila

Verjetnost hepatotoksičnih učinkov metotreksata se v primeru rednega pitja alkoholnih pijač poveča; enako velja v primeru sočasnega jemanja drugih hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba posebno pozorno nadzirati. Enako velja za bolnike, ki sočasno dobivajo hemotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, retinoide, sulfasalazin). Če je leflunomid uporabljen v kombinaciji z metotreksatom, se lahko poveča pojavnost pancitopenije in hepatotoksičnosti. Uporaba dodatnih hematotoksičnih zdravil poveča verjetnost hudih hematotoksičnih neželenih učinkov metotreksata. Sočasno jemanje metamizola in metotreksata lahko poveča hematotoksični učinek metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih. Zato se je treba sočasni uporabi izogibati.

Dušikov oksid

Uporaba dušikovega oksida okrepi učinek metotreksata na presnovo folatov, kar povzroči povečano toksičnost, ki se lahko izrazi v obliki hude, nepredvidljive mielosupresije in stomatitisa. Čeprav je ta učinek mogoče zmanjšati z dajanjem kalcijevega folinata, se je sočasni uporabi metotreksata in dušikovega oksida treba izogibati.

Kombinirano zdravljenje z metotreksatom in retinoidi, kot je acitretin ali etretinat, povečuje tveganje za hepatotoksičnost.

Peroralni antibiotiki

Peroralni antibiotiki, kot so tetraciklini, kloramfenikol in neabsorpcijski antibiotiki širokega spektra, lahko motijo enterohepatično cirkulacijo z zaviranjem črevesne flore ali supresije bakterijskega metabolizma.

Antibiotiki

Antibiotiki (kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin) lahko v posameznih primerih znižajo ledvični očistek metotreksata, tako da se lahko pojavi povečana koncentracija metotreksata v serumu s sočasno hematološko in gastrointestinalno toksičnostjo.

Zdravila z visoko afiniteto do proteinov v plazmi

Metotreksat se veže na proteine v plazmi in ga lahko zato druga zdravila, ki se vežejo na proteine, izpodrinejo; to so salicilati, hipoglikemiki, diuretiki, sulfonamidi, difenilhidantoini, tetraciklini, kloramfenikol in p-aminobenzojska kislina ter kislila antiinflatorna zdravila, kar lahko pri sočasni uporabi vodi do povečane 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, zato so možne višje koncentracije v serumu, kar povzroča večjo hematološko toksičnost. Prav tako obstaja možnost povečane toksičnosti pri jemanju majhnih odmerkov metotreksata v kombinaciji z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali salicilati.

Zdravila z neželenimi učinki na kostni mozeg

Pri zdravljenju z zdravili, ki lahko povzročijo neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) je treba biti pozoren na možnost izrazito poslabšanega nastajanja krvi.

Zdravila, ki povzročijo pomanjkanje folatov

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročijo pomanjkanje folatov (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol), lahko poveča toksičnost metotreksata. Posebna skrb je zato priporočljiva pri pomanjkanju folne kisline.

Izdelki, ki vsebujejo folno ali folinsko kislino

Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Druga antirevmatična zdravila

Pri sočasni uporabi metotreksata in drugih antirevmatičnih zdravil (npr. spojin zlata, penicilamina, hidroksiklorokina, sulfasalazina, azatioprina) na splošno ni pričakovati povečanja toksičnih učinkov metotreksata.

Ciklosporin

Ciklosporin lahko okrepi učinkovitost in toksičnost metotreksata. Obstaja povečano tveganje za ledvično disfunkcijo. Poleg tega obstaja biološka verjetnost prekomerne imunosupresije in z njo povezanih zapletov.

Sulfasalazin

Čeprav kombinacija metotreksata in sulfasalazina lahko poveča učinkovitost metotreksata in posledično povzroči več neželenih učinkov zaradi zavrtja sinteze folne kisline s sulfasalazinom, so takšne neželene učinke v več študijah ugotovili le v redkih posameznih primerih.

Merkaptopurin

Metotreksat zviša koncentracijo merkaptopurina v plazmi. Pri kombinaciji metotreksata in merkaptopurina bo zato morda potrebna prilagoditev odmerka.

Zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke, kot je omeprazol ali pantoprazol, lahko privede do medsebojnega delovanja: sočasna uporaba metotreksata in omeprazola upočasni ledvično izločanje metotreksata. V kombinaciji s pantoprazolom poročajo o enem primeru zavrtega ledvičnega izločanja metabolita 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drgetanjem.

Teofilin

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina; ravni teofilina je treba med sočasno uporabo z metoteksatom spremljati.

Napitki, ki vsebujejo kofein ali teofilin

Med zdravljenjem z metoteksatom se je treba izogibati prekomernemu pitju napitkov, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, kofeinske brezalkoholne pijače, pravi čaj).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/ kontracepcija pri ženskah

Ženske med zdravljenjem z metoteksatom ne smejo zanositi, med zdravljenjem in vsaj 6 mesecev po njem pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4.). Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi poučiti o tveganju za malformacije, povezane z metoteksatom, vsako morebitno nosečnost pa je treba z gotovostjo izključiti, npr. s testom nosečnosti. Med zdravljenjem je treba teste nosečnosti ponavljati, kot je klinično potrebno (npr. po kakršnem koli presledku pri jemanju kontracepcije). Bolnicam z možnostjo reprodukcije je treba svetovati glede preprečevanja in načrtovanja nosečnosti.

Kontracepcija pri moških

Ni znano, ali je metotreksat prisoten v semenski tekočini. V študijah na živalih so dokazali, da je metotreksat genotoksičen, tako da tveganja genotoksičnih učinkov na celice v spermi ni mogoče popolnoma izključiti. Omejeni klinični dokazi ne kažejo na povečano tveganje za malformacije ali splav, kadar je oče izpostavljen metoteksatu v nizkem odmerku (manj kot 30 mg/teden). Pri večjih odmerkih ni dovolj podatkov za oceno tveganja malformacij ali splava po očetovi izpostavljenosti.

Kot varnostni ukrep je za spolno dejavne bolnike ali njihove partnerke med zdravljenjem bolnika in vsaj 3 mesece po prenehanju jemanja metotreksata priporočljiva uporaba zanesljive kontracepcije. Med zdravljenjem in 3 mesece po prenehanju zdravljenja moški ne smejo darovati semenske tekočine.

Nosečnost

Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če med zdravljenjem in do šest mesecev po njem pride do nosečnosti, je potreben posvet z zdravnikom glede tveganja škodljivih učinkov na otroka, povezanih z zdravljenjem, opraviti pa je treba ultrazvočne preiskave za potrditev normalnega razvoja ploda.

V študijah na živalih so dokazali, da je metotreksat reproduktivno toksičen, zlasti v prvem trimestru (glejte poglavje 5.3). Dokazali so, da je metotreksat za ljudi teratogen; poročali so o tem, da povzroča smrt ploda, splave in/ali prirojene malformacije (npr. kraniofacialne ali kardiovaskularne nenormalnosti, nenormalnosti osrednjega živčnega sistema ali nenormalnosti, povezane z ekstremitetami).

Metotreksat ima močan teratogen učinek na ljudi, pri katerem pri izpostavljenosti v nosečnosti obstaja povečano tveganje spontanih splavov, omejevanja rasti v maternici in prirojenih malformacij.

- O spontanah splavih so poročali pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih zdravljenju z nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), v primerjavi s stopnjo poročanja 22,5 % pri bolnicah z ujemajočo se boleznijo, ki so bile zdravljene z drugačnimi zdravili, ne z metotreksatom.

- Do večjih prirojenih okvar je prišlo pri 6,6 % porodih z živorojenimi otroci pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravljenju z nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), v primerjavi s približno 4 % živorojenih otrok pri bolnicah z ujemajočo se boleznijo, ki so bile zdravljene z drugačnimi zdravili, ne z metotreksatom.

O izpostavljenosti metotreksatu med nosečnostjo v odmerkih, večjih od 30 mg/teden, ni dovolj podatkov, pričakovati pa je mogoče višje stopnje spontanah splavov in prirojenih malformacij.

Če je bilo zdravljenje z metotreksatom pred spočetjem prekinjeno, so poročali o normalnih nosečnostih.

Dojenje

Metotreksat se izloča v materino mleko. Zaradi tveganja resnih neželenih učinkov pri dojenih novorojenčkih je zdravilo Methofill (metotreksat) med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3.). Zato je treba pred dajanjem in v celotnem obdobju med njim dojenje prekiniti.

Plodnost

Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo ter lahko zmanjša plodnost. Pri ljudeh so pri metotreksatu poročali, da povzroča oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da so ti učinki v večini primerov po prekinitvi zdravljenja reverzibilni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi pri osrednjem živčevju (npr. utrujenost in omotica). Metotreksat ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki metotreksata so supresija kostnega mozga, toksičnost za pljuča, hepatotoksičnost, toksičnost za ledvice, nevrotoksičnost, trombembolični dogodki, anafilaktični šok in Stevens-Johnsonov sindrom.

Najpogostejše opaženi (zelo pogosti) neželeni učinki metotreksata so bolezni prebavil, npr. stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea, izguba apetita in nenormalni testi delovanja jeter, npr. povečane vrednosti ALAT, ASAT, bilirubina, alkalne fosfataze. Drugi pogosti neželeni učinki, ki se pojavljajo, so levkopenija, anemija, trombopenija, glavobol, utrujenost, zaspanost, pljučnica, intersticijski alveolitis/pnevmonitis, pogosto povezan z eozinofilijo, razjede v ustih, driska, eksantem, eritem in pruritus.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Najpomembnejši neželeni učinki so supresija hematopoetskega sistema in bolezni prebavil.

Za razporeditev neželenih učinkov glede na pogostnost se uporabljajo naslednji nazivi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni neželeni učinki: faringitis.

Redki neželeni učinki: okužba (vklj. z reaktivacijo neaktivne kronične okužbe), sepsa, konjunktivitis.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Zelo redki neželeni učinki: Obstajajo poročila o posameznih primerih limfoma, ki je po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom v več primerih izginil. V nedavni študiji niso mogli dokazati, da zdravljenje z metotreksatom povečuje pojavnost limfomov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti neželeni učinki: levkopenija, anemija, trombopenija.

Občasni neželeni učinki: pancitopenija.

Zelo redki neželeni učinki: agranulocitoza, močno zavrtje kostnega mozga, limfoproliferativne motnje (glejte „Opis“ v nadaljevanju).

Neznana pogostnost: eozinofilija.

Bolezni imunskega sistema

Redki neželeni učinki: alergijske reakcije, anafilaktični šok, hipogamaglobulinemija.

Presnovne in prehranske motnje

Občasni neželeni učinki: sprožitev sladkorne bolezni.

Psihiatrične motnje

Občasni neželeni učinki: depresija, zmedenost.

Redki neželeni učinki: spremembe razpoloženja.

Bolezni živčevja

Pogosti neželeni učinki: glavobol, utrujenost, zaspanost.

Občasni neželeni učinki: omotica.

Zelo redki neželeni učinki: bolečina, mišična astenija ali parestezija/hipestezija, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), krči, meningizem, akutni aseptični meningitis, paraliza.
Neznana pogostnost: encefalopatija/levkoencefalopatija.

Očesne bolezni

Redki neželeni učinki: motnje vida.
Zelo redki neželeni učinki: motnje vida, retinopatija.

Srčne bolezni

Redki neželeni učinki: perikarditis, perikardni izliv, perikardna tamponada.

Žilne bolezni

Redki neželeni učinki: hipotenzija, tromboembolični dogodki.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti neželeni učinki: pljučnica, intersticijski alveolitis/pnevmonitis, pogosto povezan z eozinofilijo. Simptomi, ki kažejo potencialno resno poškodbo pljuč (intersticijski pnevmonitis) so: suh, neproduktiven kašelj, kratka sapa in povišana telesna temperatura.
Redki neželeni učinki: pljučna fibroza, pljučnica zaradi *Pneumocystis jirovecii*, kratka sapa in bronhialna astma, plevralni izliv.
Neznana pogostnost: epistaksa, pljučna alveolarna krvavitev.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti neželeni učinki: stomatitis, dispepsija, navzea, izguba apetita, bolečine v trebuhu.
Pogosti neželeni učinki: razjede v ustih, driska.
Občasni neželeni učinki: razjede in krvavitve v prebavilih, enteritis, bruhanje, pankreatitis.
Redki neželeni učinki: gingivitis.
Zelo redki neželeni učinki: hematemeza, hematoreja, toksični megakolon.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.4.)

Zelo pogosti neželeni učinki: nenormalni testi delovanja jeter (povečane vrednosti ALAT, ASAT, alkalne fosfataze in bilirubina).
Občasni neželeni učinki: ciroza, fibroza in maščobna degeneracija jeter, znižanje ravni albumina v serumu.
Redki neželeni učinki: akutni hepatitis.
Zelo redki neželeni učinki: odpoved jeter.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti neželeni učinki: eksantem, eritem, pruritus.
Občasni neželeni učinki: izguba las, povečanje revmatičnih vozličev, kožne razjede, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformni izrastki na koži, urtikarija, fotosenzitivnostne reakcije.
Redki neželeni učinki: povečana pigmentacija, akne, petehije, ekhimoza, alergijski vaskulitis.
Zelo redki neželeni učinki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), povečana pigmentacija nohtov, akutna paronihija, furunkuloza, telangiektazija.
Neznana pogostnost: eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni neželeni učinki: artralgiya, mialgiya, osteoporoza.
Redki neželeni učinki: stresni zlom.

Neznana pogostnost: osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam).

Bolezni sečil

Občasni neželeni učinki: vnetje in razjede v sečnem mehurju, okvara ledvic, motena mikturicija.

Redki neželeni učinki: odpoved ledvic, oligurija, anurija, motnje v ravnovesju elektrolitov.

Neznana pogostnost: proteinurija.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni neželeni učinki: vnetje in razjede v vagini.

Zelo redki neželeni učinki: izguba libida, impotenca, ginekomastija, oligospermija, motnje menstruacije, vaginalni izcedek.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki neželeni učinki: zvišana telesna temperatura, motnje celjenja ran.

Zelo redki neželeni učinki: lokalne poškodbe (tvorba sterilnega abscesa, lipodistrofija) na mestu injiciranja po intramuskularnem ali subkutanem dajanju.

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

Pojav in stopnja resnosti neželenih učinkov sta odvisna od odmerka in pogostnosti uporabe. Ker pa se resni neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri nižjih odmerkih, mora bolnike nujno redno spremljati zdravnik v kratkih časovnih intervalih.

Vnos metotreksata v podkožje 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 pogostnost se med zdravljenjem zmanjšuje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Limfom/limfoproliferativne motnje: obstajajo poročila o posameznih primerih limfoma in drugih limfoproliferativnih motenj, ki so po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom v več primerih izginili.

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 v glavnem vpliva na hematopoetski sistem.

b) Ukrepi za zdravljenje pri prevelikem odmerjanju

Specifični antidot za nevtraliziranje toksičnih neželenih učinkov metotreksata je kalcijev folinat.

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju je treba v eni uri intravensko ali intramuskularno dati odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali višji od prevelikega odmerka, in nadaljevati z odmerjanjem, dokler ravni metotreksata v serumu ne padejo pod 10^{-7} mol/l.

Pri izjemno prevelikem odmerjanju bosta morda potrebni hidracija in alkalizacija urina, da bo preprečena tvorba precipitata metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih. Dokazali so, da hemodializa in peritonealna dializa ne izboljšujeta izločanja metotreksata. O učinkovitem očistku metotreksata so poročali pri akutni hemodializi v intervalih z visokopretočnim dializnim aparatom.

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 idiopatskega artritisa. Imunomodulator in protivnetno sredstvo za zdravljenje Crohnove bolezni.

Mehanizem delovanja

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki pripada razredu citotoksičnih zdravil, znanih kot antimetaboliti. Deluje s pomočjo kompetitivne inhibicije encima dihidrofolat-reduktaze in s tem zavira sintezo DNK. Ni še pojasnjeno, ali je njegova učinkovitost pri obvladovanju luskavice, psoriatičnega artritisa, kroničnega poliartritisa in Crohnove bolezni posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in v kakšni meri k tem učinkom prispeva z metotreksatom povzročeno povečanje zunajcelične koncentracije adenoзина na mestih vnetja.

V mednarodnih kliničnih smernicah je uporaba metotreksata uvrščena v drugo linijo zdravljenja pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki ne prenesejo imunomodulacijskih zdravil prve linije (npr. azatioprin (AZA) ali 6-merkaptopurin (6-MP)) ali se nanje ne odzovejo.

Neželeni učinki, opaženi v študijah metotreksata pri Crohnovi bolezni v kumulativnih odmerkih, niso pokazali drugačnih varnostnih značilnosti metotreksata, kot so znane že sicer. Zato je treba pri uporabi metotreksata za zdravljenje Crohnove bolezni upoštevati podobne previdnostne ukrepe kot pri drugih revmatskih in nerekvatskih indikacijah za uporabo metotreksata (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri dajanju manjših odmerkov (od 7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine) je povprečna biološka uporabnost metotreksata okoli 70 %, čeprav sta možni inter- in intraindividualna variabilnost (25–100 %). Maksimalne plazemske koncentracije so dosežene po 1–2 urah. Subkutana, intramuskularna in intravenska uporaba izkazujejo podobno biološko uporabnost ter znašajo približno 100 %.

Porazdelitev

Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske beljakovine. Po porazdelitvi po telesnih tkivih se zlasti v jetrih, ledvicah in vranici lahko kopičijo visoke koncentracije metotreksata v obliki poliglutamatov, te se lahko ohranijo tudi več tednov ali mesecev. Pri aplikaciji majhnih odmerkov metotreksat prehaja v likvor v minimalni količini.

Biotransformacija

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

Izločanje

Metotreksat se, v glavnem v nespremenjeni obliki, izloči predvsem skozi ledvice z glomerularno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih.

Približno od 5 do 20 % metotreksata in od 1 do 5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem.

Prisoten je izrazit enterohepatični obtok.

Povprečni razpolovni čas je od 6 do 7 ur; njegova variabilnost je precejšnja (od 3 do 17 ur). Pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites) je lahko razpolovni čas v primerjavi z normalnim do 4-krat daljši.

V primeru ledvične insuficience je izločanje bistveno upočasnjeno. Okvarjeno izločanje pri insuficienci jeter ni znano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo, da metotreksat negativno vpliva na plodnost, je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* in *in vitro*. Ker običajnih študij kancerogenosti niso izvedli, podatki študij kronične toksičnosti pri glodavcih pa so nekonistentni, metotreksata **ni mogoče opredeliti** glede njegove kancerogenosti za človeka.

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 se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °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 (tipa I) s prostornino 1 ml in vgrajeno injekcijsko iglo, pokrito s trdim ščitnikom igle (zaščitnim pokrovčkom). Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščen tudi varovalni sistem za iglo. Potisni bat injekcijske brizge sestavljata batna paličica ter mašilo za potisk, ki je iz klorobutilne gume.

Velikosti pakiranja:

- za 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml in 0,40 ml: pakiranja, ki vsebujejo 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 in 24 napolnjenih injekcijskih brizg z vgrajeno injekcijsko iglo pokrito s trdim ščitnikom. Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščen tudi varovalni sistem za iglo.
- za 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml in 0,60 ml: pakiranja, ki vsebujejo 1, 4, 5, 6, 8 in 12 napolnjenih injekcijskih brizg z vgrajeno injekcijsko iglo pokrito s trdim ščitnikom. Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščen tudi varovalni sistem za iglo.
- za 0,50 ml: pakiranja, ki vsebujejo 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 in 12 napolnjenih injekcijskih brizg z vgrajeno injekcijsko iglo pokrito s trdim ščitnikom. Na napolnjeno injekcijsko brizgo je nameščen tudi varovalni sistem za iglo.

Vse velikosti pakiranj so na voljo brez graduacijskih oznak, vsebujejo eno ali več napolnjenih brizg, ki so pakirane v pretisne omote, ter alkoholne zložence. Pretisni omoti so namenjeni posameznim injekcijskim brizgam z nameščenim varovalnim sistemom za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Način ravnanja in odstranjevanja mora biti takšen, kot velja za druge citotoksične pripravke v skladu z lokalnimi predpisi. Noseče zdravstvene delavke ne smejo imeti opravka z metotreksatom in ga ne smejo injicirati.

Metotreksat ne sme priti v stik s kožo ali sluznico. V primeru da se to zgodi, je treba prizadeti predel nemudoma sprati z veliko vode.

Samo za enkratno uporabo in ne spreglejte, da je treba porabiti celotno vsebino.

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

Navodila za subkutano uporabo

Najboljši mesti za injiciranje sta:

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

1. Očistite predel izbranega mesta za injiciranje (npr. z alkoholnim zložencem).
2. Z ravnim potegom odstranite trdi ščitnik igle (zaščitni pokrovček).
3. Oblikujte kožno gubo, tako da previdno stisnete predel mesta za injiciranje.
4. Gubo morate držati stisnjeno, dokler brizge ne odmaknete od kože po končanem injiciranju.
5. Iglo do konca zabodite v kožo pod kotom 90-stopinj.
6. Počasi in enakomerno potiskajte bat brizge, dokler ni uporabljen celotni odmerek in bata ne morete več potiskati. Še vedno pritiskajte na bat in odstranite injekcijsko brizgo iz kože pod enakim, 90-stopinjskim kotom. Pri sprostitvi potisnega bata bo iglo pokrila varnostni sistem za iglo. Varovalni sistem za iglo po injiciranju pokrije iglo, da prepreči poškodbe z iglo. To ne vpliva na normalno delovanje injekcijske brizge.

Ne spreglejte, da je treba porabiti celotno vsebino injekcijske igle; pri tem zdravilu ni predvidena uporaba delnega odmerka.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

JAZMP-II/048,IB/051-12.12.2024

ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa,
Mazowieckie, Poljska

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

H/24/03050/001-074

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. 1. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 12. 2024