

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Metojectpen 7,5 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 10 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 12,5 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 15 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 17,5 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 20 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 22,5 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 27,5 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Metojectpen 30 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

1 áfylltur lyfjapenni með 0,15 ml af lausn inniheldur 7,5 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,20 ml af lausn inniheldur 10 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,25 ml af lausn inniheldur 12,5 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,30 ml af lausn inniheldur 15 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,35 ml af lausn inniheldur 17,5 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,40 ml af lausn inniheldur 20 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,45 ml af lausn inniheldur 22,5 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,50 ml af lausn inniheldur 25 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,55 ml af lausn inniheldur 27,5 mg af metótrexati.
1 áfylltur lyfjapenni með 0,60 ml af lausn inniheldur 30 mg af metótrexati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn, áfylltur lyfjapenni.
Tær, gulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Metojectpen er ætlað til meðferðar á

- virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum.
- fjölliðagigtarformi af alvarlegri, virkri, sjálfvakinni barnaliðagigt, þegar svörun við bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hefur reynst ófullnægjandi.
- í meðallagi alvarlegum og alvarlegum psoriasis hjá fullorðnum sjúklingum sem koma til greina til að fá altæka meðferð, og alvarlegri psoriasis liðbólgu hjá fullorðnum.
- vægum eða í meðallagi alvarlegum Crohns sjúkdómi, ýmist eitt sér eða samhliða barksterum, hjá fullorðnum sjúklingum sem erfitt er að meðhöndla með eða hafa óþol gagnvart tíópúrínnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Mikilvæg varnaðarorð varðandi skömmtnun Metojectpen (metótrexat)

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

Metótrexat skal aðeins ávísað af læknum sem eru sérfræðingar í notkun metótrexats og skilja fyllilega áhættuna tengda meðferð með metótrexati. Kenna verður sjúklingum og þjálf þá í að nota rétta inndælingartækni þegar þeir sprauta sig sjálfir með metótrexati. Fyrsta inndæling með Metojectpen skal fara fram undir beinni yfirumsjón læknis. Metojectpen er sprautað **einu sinni í viku**.

Upplýsa verður sjúklinginn sérstaklega um þá staðreynd að Metojectpen er eingöngu gefið **einu sinni í viku**. Ráðlegt er að fastsetja ákveðinn hentugan vikudag sem sprautudag.

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

Skammtar

Skammtar hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki

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

Upphafsskammtinn má auka smám saman um 2,5 mg á viku, eftir virkni sjúkdómsins hverju sinni og þoli sjúklingsins. Almenn á ekki að nota hærri vikuskammt en 25 mg. Veruleg aukning eiturverkana, einkum beinmergsbæling, fylgir skömmtnum sem eru hærri en 20 mg/vika. Gera má ráð fyrir svörun við meðferð eftir um það bil 4 - 8 vikur. Þegar þeim læknisfræðilegu áhrifum sem sóst er eftir er náð skal minnka skammtinn smám saman í minnsta mögulegan virka viðhaldsskammt.

Börn

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

Ráðlagður skammtur er 10 - 15 mg/m² líkamsyfirborðs (BSA)/**einu sinni í viku**. Í þeim tilvikum þegar meðferðin er þrálát, má auka vikuskammtinn í 20 mg/m² líkamsyfirborðs/**einu sinni í viku**. Hinsvegar verður að auka tíðni eftirlits ef skammtar eru auknir.

Þar sem upplýsingar eru takmarkaðar varðandi gjöf lyfsins í æð hjá börnum og unglingum skal einungis gefa lyfið undir húð.

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

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

Skammtar hjá sjúklingum með psoriasis vulgaris og psoriasis liðbólgu

Mælt er með að gefa prufuskammt 5 – 10 mg sem stungulyf (parenteral) einni viku fyrir meðferð til að greina sérkennilegar aukaverkanir. Ráðlagður upphafsskammtur er 7,5 mg af metótrexati **einu sinni í viku**, gefið undir húð. Auka á skammtinn smám saman, en hann á almennt ekki að vera hærri en 25 mg af metótrexati á viku. Veruleg aukning eiturverkana, einkum beinmergsbæling, fylgir skömmtnum sem eru hærri en 20 mg/vika. Gera má ráð fyrir svörun við meðferð eftir um það bil 2 - 6 vikur. Þegar þeim læknisfræðilegu áhrifum sem sóst er eftir er náð skal minnka skammtinn smám saman í minnsta mögulegan virka viðhaldsskammt.

Hámarksskammtur á viku

Auka skal skammtinn eins og þörf krefur, en almennt á hann ekki að vera hærri en 25 mg á viku sem er hæsti ráðlagði vikuskammturinn. Í nokkrum undantekningartilfellum er klínískt hægt að réttlæta

hærri skammta, en þá skal vikuskammtur ekki vera hærri en 30 mg af metótrexati þar sem eiturverkanir metótrexats munu aukast verulega.

Skömmun hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm

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

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

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

Sjá kafla 4.3.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Metótrexat skal gefa með mikilli varúð, ef yfirleitt, hjá sjúklingum með verulegan yfirstandandi eða fyrri lifrarsjúkdóm, sérstaklega ef það er vegna áfengis. Ef bilirúbín er > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) er það frábending við notkun metótrexats.

Heildarlista yfir frábendingar er að finna í kafla 4.3.

Aldraðir

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

Sjúklingar með vökvæðun („third distribution space“ (fleðruútfærð, skínuholsvökva))

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

Lyfjagjöf

Lyfið er einnota.

Metojectpen stungulyf, lausn, í áfylltum lyfjapenna má eingöngu gefa undir húð.

Læknirinn ákveður heildar meðferðarlengdina.

Leiðbeiningar um notkun á Metojectpen stungulyfi, lausn í áfylltum lyfjapenna er að finna hér á eftir. Vinsamlegast athugið að nota verður allt innihaldið.

Leiðbeiningar um notkun undir húð, Metojectpen með gulu loki og gulum inndælingarhnappi (þriggja þrepa sjálfvirk inndælingartæki)

Æskilegustu inndælingarsvæðin eru:

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

1. Hreinsið valinn stungustað og svæðið umhverfis hann.
2. Togið lokið beint af.

3. Myndið húðfellinguna með því að klípa svæðið varlega saman á stungustaðnum.
4. Halda verður áfram að klípa húðfellinguna saman þar til Metojectpen lyfjapenninn hefur verið fjarlægður af húðinni eftir inndælinguna.
5. Þrýstið Metojectpen lyfjapennannum þétt inn í húðina í 90 gráðu horni til að taka hnappinn úr lás. Þrýstið síðan á hnappinn (smellur gefur til kynna að inndæling sé hafin).
6. Ekki má fjarlægja Metojectpen lyfjapennann af húðinni áður en inndælingu er lokið til að forðast að sprauta aðeins hluta af lyfinu. Þetta getur tekið allt að 5 sekúndur.
7. Fjarlægið Metojectpen lyfjapennann af húðinni í sama 90 gráðu horni.
8. Varnarhlífin færir sjálfkrafa á sinn stað yfir nálina og læsist svo.

Leiðbeiningar um notkun undir húð, Metojectpen með gagnsæju hlífðarloki og blárri nálarhlíf (tveggja þrepa sjálfvirkt inndælingartæki)

Æskilegustu inndælingarsvæðin eru:

- lærin ofanverð,
- neðri hluti kviðar, að undanskildu 5 cm svæði kringum nafla.

1. Hreinsið stungustaðinn.
2. Togið gagnsæja lokið ákveðið og beint af.
3. Staðsetjið bláu nálarhlífina við húðina í 90 gráðu horni. Ekki þarf að mynda húðfellinguna.
4. Hefjið inndælinguna með því að þrýsta Metojectpen lyfjapennannum alla leið niður (fyrsti smellurinn gefur til kynna að inndæling sé hafin).
5. Haldið Metojectpen lyfjapennannum áfram niðri við húðina til að ljúka inndælingunni þar til:
 - ✓ annar smellur heyrir, stuttu eftir fyrri smellinn
 - ✓ eða: bláa stimpilstöngin stöðvast og fyllir út í skoðunargluggann
 - ✓ eða: 5 sekúndur eru liðnar.
6. Fjarlægið Metojectpen lyfjapennann af húðinni í sama 90 gráðu horni.
7. Bláa nálarhlífin færir sjálfkrafa á sinn stað yfir nálina og læsist svo.

Athugið:

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

Í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar má íhuga að gefa fólínsýru.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Metojectpen í eftirfarandi tilvikum:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- áfengissýki.
- alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun minni en 30 ml/mín., sjá kafla 4.2 og 4.4).
- fyrirbyggjandi blóðmeið, svo sem vanþroski í beinmergsvef (bone marrow hypoplasia) hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð eða verulegt blóðleysi.
- alvarlegar, bráðar eða langvinnar sýkingar svo sem berklar, HIV eða önnur ónæmisbrestsheilkenni.
- sár í munnholi og þekkt virkt maga- eða skeifugarnarsár.
- meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).
- samhliða bólusetning með lifandi bóluefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brýnt skal fyrir sjúklingum að meðferðin er **einu sinni í viku** en ekki daglega.

Sjúklingar sem eru í meðferð skulu vera undir nánu eftirliti til þess að einkenni hugsanlegra eiturvefna eða aukavefna verði uppgötvað og metin eins fljótt og mögulegt er. Af þeim sökum skulu eingöngu lækningar sem hafa þekkingu og reynslu af meðferð með andmetabólítum hefja og hafa umsjón með meðferð með metótrexati. Vegna hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum

eiturverkunum, skal lækinn upplýsa sjúklinginn vandlega um áhættuna sem fylgir meðferðinni og um þær öryggisráðstafanir sem mælt er með.

Læknisskoðanir og öryggisráðstafanir sem mælt er með

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

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

Meðan á meðferð stendur

Neðangreinar prófanir þarf að framkvæma vikulega fyrstu tvær vikurnar, síðan á tveggja vikna fresti næsta mánuðinn, eftir það fer það eftir fjölda hvítra blóðkorna og stöðugleika sjúklingsins, en að minnsta kosti einu sinni í mánuði næstu sex mánuðina og á að minnsta kosti þriggja mánaða fresti eftir það.

Einnig skal íhuga tíðara eftirlit þegar skammturinn er aukinn. Einkum þarf að skoða aldraða sjúklinga með tilliti til fyrstu einkenna eiturvekana með stuttu millibili.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ljósnaemi

Ljósnaemi sem lýsir sér með slæmum sólbruna hefur komið fram hjá sumum sem fá metótrexat (sjá kafla 4.8). Forðast á útsetningu fyrir sterku sólarljósi eða UV-ljósi nema samkvæmt læknisráði. Sjúklingar eiga að nota fullnægjandi sólarvörn til varnar sterku sólarljósi. Húðbólga vegna geislunar og sólbruna getur komið fram á ný við meðferð með metótrexati (minnisviðbrögð). Vefskemmdir vegna psoriasis geta versnað þegar samhliða fer UV-geislun og meðferð með metótrexati.

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

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

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

Þegar gefið við psoriasis, skal það einskorðað við í meðallagi alvarlegan til alvarlegan psoriasis sem ekki svarar nægjanlega vel staðbundnum meðferðum, og aðeins þegar greiningin hefur verið staðfest með lífsýni og/eða eftir samráð við húðsjúkdómasérfræðing.

Tilkynnt hefur verið um heilakvilla/innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með krabbamein sem fá meðferð með metótrexati, sem ekki er hægt að útiloka við meðferð með metótrexati gegn ábendingum öðrum en krabbameini.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML))

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

Frjósemi og æxlun

Frjósemi

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

Vansköpun – Áhætta við æxlun

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

Natríum

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

Börn

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum < 3 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um verkun og öryggi hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nituroxíð

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

Alkóhól, lyf með eitúráhrif á lifur, lyf með eitúráhrif á blóð

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

Því á að fylgjast vel með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að geta valdið eitúráhrifum á lifur (t.d. leflúnómíð). Það sama á við um samhliðagjöf lyfja með eitúráhrif á blóð (t.d. leflúnómíð, azatíoprín, retínóíðar, súlfasalazín). Þegar leflúnómíð er gefið með metótrexati getur tíðni blóðfrumnafæðar og lifrarskemmda aukist.

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

Sýklalyf til inntöku

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

Sýklalyf

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

Lyf sem eru mikið plasmapróteinbundin

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

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

Próbenicíð, veikar lífrænar sýrur s.s. hávirkniþvagræsilyf (loop diuretics) og pýrazól (fenýlbútazón) geta minnkað brotthvarf metótrexats og þannig má gera ráð fyrir hærri styrk metótrexats í sermi sem leiðir til aukinna eituráhrifa á blóð.

Það er einnig möguleiki á að eituráhrif aukist þegar metótrexat er gefið í lágum skömmtum saman með bólgueyðandi lyfjum sem ekki innihalda stera (NSAID) eða salícýlötum.

Lyf með aukaverkanir á beinmerg

Þegar gefin eru lyf sem hafa aukaverkanir á beinmerg (t.d. sulfónamíð, trímétóprím-sulfametoxazól, klóramfenikól, pírimetamín) á að fylgjast með þeim möguleika að blóðmyndun getur orðið verulega skert. Samtímis gjöf metamízóls og metótrexats getur aukið eiturverkanir metótrexats á blóð, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Þess vegna á að forðast samhliðagjöf.

Lyf sem valda fólínsýruskort

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

Lyf sem innihalda fólínsýru eða fólínínsýru

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

Önnur gígtarlyf

Almennt er ekki gert ráð fyrir auknum eituráhrifum þegar Metojectpen er gefið samhliða öðrum gígtarlyfjum (t.d. gullsamböndum, penicillamíni, hýdroxýklórókíni, sulfasalazíni, azatíopríni).

Cýklósporín

Cýklósporín getur aukið verkun og eiturhrif metótrexats. Aukin hætta er á starfstruflun í nýrum. Að auki eru líffræðileg líkindi á of mikilli ónæmisbælingu og tengdum fylgikvillum til staðar.

Sulfasalazín

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

Merkaptópúrín

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

Prótónpumpuhemlar

Þegar samhliða eru gefnir prótónpumpuhemlar s.s. ómeprazol eða pantóprazol getur það leitt til milliverkana. Samhliðagjöf metótrexats og ómeprazols hefur leitt til þess að brotthvarf metótrexats um nýru hefur seinkað. Skert brotthvarf á umbrotsefninu 7-hýdroxýmetotrexat ásamt vöðvaþrautum og kuldaþrolli hefur verið lýst í einu tilviki þegar að pantóprazol var gefið samhliða.

Teófyllín

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

Drykkir sem innihalda koffein eða teófyllín

Forðast á mikil neysla á drykkjum sem innihalda koffein eða teófyllín (kaffi, gosdrykkir sem innihalda koffein, svart te) meðan á meðferð með metótrexati stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

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

Getnaðarvarnir hjá körlum

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

Ráðlagt er sem varúðarráðstöfun að kynferðislega virkir karlkyns sjúklingar eða makar (konur) þeirra noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð karlkyns sjúklings stendur og að minnsta kosti í 3 mánuði eftir að töku metótrexats lýkur. Karlar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 3 mánuði eftir að notkun metótrexats er hætt.

Meðganga

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanirnar eftir tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Kokbólga.

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

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

Algengar: Hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð.

Sjaldgæfar: Almenn blóðfrumnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: Kyrningaleysi, alvarlegar lotur af beinmergsbælingu, illkynja eitilfrumufjölgun (sjá „lýsingu“ fyrir neðan).

Tíðni ekki þekkt: Eósínfíklafjöld.

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost, gammaglóbúlínskortur.

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Sykursýki.

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Þunglyndi, rugl.

Mjög sjaldgæfar: Breytingar á skapi.

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, þreyta, syfja.

Sjaldgæfar: Svimi.

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

Tíðni ekki þekkt: Heilakvilli/innlyksuheilabólga.

Augu

Mjög sjaldgæfar: Sjóntruflanir.

Koma örsjaldan fyrir: Skert sjón, sjónukvilli.

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: Gollurhússbólga, gollurhússútflæði, gollurhússtepping.

Æðar

Mjög sjaldgæfar: Lágþrýstingur, segarek.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

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

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

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

Tíðni ekki þekkt: Blóðnasir, lungnablöðrublæðing.

Meltingarfæri

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

Algengar: Sár í munni, niðurgangur.

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

Mjög sjaldgæfar: Tannholdsbólga.

Koma örsjaldan fyrir: Blóðuppköst, fossblæðing, risaristill af völdum eiturvekana.

Lifur og gall (sjá kafla 4.4)

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

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

Mjög sjaldgæfar: Bráð lifrabólga.

Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun.

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrotasótt, roðapöt, kláði.

Sjaldgæfar: Ljósænemisviðbrögð, hárlos, fjölgun gigtarhnúta, sár á húð, ristill, æðabólga, herpeslík húðútbrot, ofsakláði.

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

Koma örsjaldan fyrir: Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (Lyells heilkenni), auknar litarbreytingar á nöglum, bráð naglgerðisbólga, kýlasótt, háræðaútvíkkun.

Tíðni ekki þekkt: Húðflögnun/flagningshúðbólga.

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: Liðverkir, vöðvaþrautir, beinþynning.

Mjög sjaldgæfar: Álagsbeinbrot.

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

Nýru og þvagfæri

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

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

Tíðni ekki þekkt: Próteinmiga.

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Bólga og sáramyndun í leggöngum.

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Hiti, skertur græðingarmáttur sára.

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

Lýsing á völdum aukaverkunar

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

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtn

Einkenni ofskömmtnar

Eiturverkanir metótrexats hafa aðallega áhrif á blóðfrumnamyndandi kerfið.

Meðferðarúræði í tilfellum ofskömmtnar

Kalsíumfólínat er sérhæfða mótefnið sem er notað til að hlutleysa óæskileg eituráhrif metótrexats. Þegar ofskömmtn er tilkomin vegna slysi, skal innan einnar klukkustundar gefa kalsíumfólínat í æð eða í vöðva í skammti sem er jafn eða hærri en rangi metótrexat skammturinn. Meðferðinni skal viðhaldið þar til metótrexatgildin í sermi eru komin undir 10^{-7} mól/l.

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Gigtarlyf til meðferðar á langvinnum bólguvaldandi gigtarsjúkdómum og fjöliliðagigtarformi af sjálfvakinni barnaliðagigt. Lyf til ónæmistemprunar og bólguþýðandi lyf til meðferðar við Crohns sjúkdómi.

Verkunarháttur

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Áðgengi er sambærilegt við gjöf undir húð, í æð eða í vöðva og næstum 100 %.

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

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

Lifrar-þarma hringrás er áberandi.

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýrarannsóknum hefur verið sýnt fram á að metótrexat dregur úr frjósemi og að það hefur eiturverkanir á fósturvísu og fóstur og er vansköpunarvaldur. Metótrexat veldur stökkbreytingum *in vivo* og *in vitro*. Þar sem hefðbundnar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar og upplýsingar úr rannsóknum á langvinnum eiturverkunum hjá nagdýrum hafa verið misvísandi er metótrexat talið **óflokkanlegt** að því er varðar krabbameinsvaldandi áhrif á menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25 °C. Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltir lyfjapennar sem innihalda glæra áfyllta sprautu (gler) með stimpiltappa (klóróbútýlgúmmí) og áfastri sprautunál. Utan um sprautuna er búnaður sem hjálpar sjúklingi að gefa sér lyfið sjálfur (lyfjapenni).
Metojectpen áfylltur lyfjapenni er fáanlegur sem þriggja þrepa sjálfvirkt inndælingartæki með gulu loki og gulum inndælingarhnappi eða sem tveggja þrepa sjálfvirkt inndælingartæki með hálfgagnsæju hlífðarloki og blárri nálarhlíf.

Pakkningastærðir:

Áfylltir lyfjapennar sem innihalda 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) eða 0,6 ml (30 mg) af lausn eru fáanlegir í pakkningum með 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 og 24 áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðferð og förgun skal vera í samræmi við gildandi reglur. Barnshafandi heilsugæslustarfsmenn eiga hvorki að handleika né gefa Metojectpen.

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

Einnota.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland
Sími: +49 4103 8006-0
Bréfsími: +49 4103 8006-100

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/056/01-10

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. ágúst 2013.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. október 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. nóvember 2024.