

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metex, 50 mg/ml süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 50 mg metotreksaati (dinaatriummetotreksaadina).

Üks 0,15 ml süstel sisaldab 7,5 mg metotreksaati.

Üks 0,2 ml süstel sisaldab 10 mg metotreksaati.

Üks 0,25 ml süstel sisaldab 12,5 mg metotreksaati.

Üks 0,3 ml süstel sisaldab 15 mg metotreksaati.

Üks 0,35 ml süstel sisaldab 17,5 mg metotreksaati.

Üks 0,4 ml süstel sisaldab 20 mg metotreksaati.

Üks 0,45 ml süstel sisaldab 22,5 mg metotreksaati.

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 25 mg metotreksaati.

Üks 0,55 ml süstel sisaldab 27,5 mg metotreksaati.

Üks 0,6 ml süstel sisaldab 30 mg metotreksaati.

INN. *Methotrexatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge kollakaspruun lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Aktiivne reumatoidartriit täiskasvanutel.
- Raske aktiivse juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitilised vormid, mis ei allu ravile mittesteroidsetele põletikuvastaste ainetega (MSPVA).
- Ravile allumatu raskekujuline invaliidistav psoriaas, mis ei allu piisavalt teistele raviviisidele (nt fototeraapia, PUVA-ravi, retinoidid) ning raske psoriaatiline artriit täiskasvanutel.
- Kerge kuni keskmise raskusastmega Crohni tõbi; manustatuna eraldi või kombinatsiooniga kortikosteroididega täiskasvanud patsientidele, kelle haigus allub raskesti ravile tiopuriinidega või kellel esineb nende suhtes talumatus.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### **Tähtis hoiatus Metex'i (metotreksaat) annustamise kohta**

Reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve raviks tohib Metex'it (metotreksaati) **manustada ainult üks kord nädalas**. Metex'i (metotreksaadi) vale annustamine võib põhjustada tõsiseid, sealhulgas surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Lugege väga tähelepanelikult seda ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku.

Metotreksaati võib määrata ainult metotreksaadi kasutamises kogunud ja metotreksaadiga ravimise riske täielikult mõistev arst. Ravimit manustab üldjuhul tervishoiutöötaja. Kui kliiniline seisund seda võimaldab, võib raviarst üksikjuhtudel lubada patsiendil endale ise ravimit subkutaanselt manustada. Kui patsient manustab endale metotreksaati ise, tuleb talle õpetada õiget süstimistehnikat. Esimene Metex'i süst tuleb teha vahetu meditsiinilise järelevalve all. Metex'it süstitakse subkutaanselt **üks kord nädalas**.

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et seda ravimit manustatakse **üks kord nädalas**. Soovitav on määrata süstimispäevaks teatav sobiv nädalapäev.

Metotreksaadi eritumine väheneb patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum (astsiid, pleuraefusioonid). Neid patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt toksilisuse suhtes ning nende annust tuleb vähendada või mõnel juhul metotreksaadi manustamine katkestada (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

#### *Annustamine reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel*

Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati **üks kord nädalas** subkutaanselt. Olenevalt haiguse aktiivsusest ja patsiendi taluvusest võib algannust järk-järgult suurendada 2,5 mg võrra nädalas. Nädalaannus ei tohi üldjuhul ületada 25 mg. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, kaasneb siiski toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon. Ravivastuse tekkimist võib oodata ligikaudu 4...8 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni.

#### *Annustamine juveniilse idiopaatilise artriidi poliartriitiliste vormidega lastel ja alla 16 aasta vanustel noorukitel*

Soovitav annus on 10...15 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta **üks kord nädalas**, mis manustatakse subkutaanse süstina. Ravile raskesti alluvatel juhtudel võib nädalaannust suurendada kuni 20 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta **üks kord nädalas**. Annuse suurendamisel on siiski näidustatud sagedasem jälgimine.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid tuleb alati suunata laste/noorukite reumatoloogi juurde.

Ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 3 aasta ebapiisavate andmete tõttu ohutuse ja efektiivsuse kohta selles populatsioonis (vt lõik 4.4).

#### *Annustamine psoriasis vulgaris ja psoriaatilise artriidiga patsientidel*

Soovitav on manustada üks nädal enne ravi alustamist parenteraalselt prooviannus 5...10 mg, et määrata kindlaks tekkivad idiosünkraatilised kõrvaltoimed. Soovitav algannus on 7,5 mg metotreksaati **üks kord nädalas**, mis manustatakse subkutaanselt. Annust tuleb järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi üldjuhul ületada 25 mg metotreksaati nädalas. Annustega, mis ületavad 20 mg nädalas, võib kaasneda toksilisuse oluline suurenemine, eelkõige luuüdi supressioon. Ravivastuse tekkimist võib üldjuhul oodata ligikaudu 2...6 nädala pärast. Pärast soovitud ravitulemuse saavutamist tuleb annust järk-järgult vähendada võimalikult väikese efektiivse säilitusannuseni.

#### *Annustamine Crohni tõvega patsientidele*

- Sissejuhatav ravi:  
25 mg nädalas manustatuna subkutaanselt.  
Ravivastus saabub eeldatavasti pärast ligikaudu 8...12 nädalat.
- Säilitusravi:  
15 mg nädalas manustatuna subkutaanselt.

Metex'i soovitamiseks Crohni tõve raviks lastel ei ole piisavalt kogemusi.

#### Maksimaalne nädalaannus

Annust tuleb vajaduse korral suurendada, kuid üldjuhul mitte üle maksimaalse soovitatava nädalaannuse 25 mg. Vähestel erandjuhtudel võib olla kliiniliselt põhjendatud suurema annuse kasutamine, kuid see ei tohi ületada metotreksaadi maksimaalset nädalaannust 30 mg, sest toksilisus suureneb märgatavalt.

#### *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Metex'i kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik. Annust tuleb kohandada järgmiselt:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus
≥ 60	100 %
30...59	50 %
< 30	Metex'it ei tohi kasutada.

Vt lõik 4.3.

#### *Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Metotreksaadi kasutamisel olulise olemasoleva või varem põetud, eriti alkoholist põhjustatud maksahaigusega patsientidel peab olema väga ettevaatlik või selle kasutamisest loobuma. Kui bilirubiin on > 5 mg/dl (85,5 mikromooli/l), on metotreksaat vastunäidustatud.

Vastunäidustuste täielik loetelu vt lõik 4.3.

#### *Kasutamine eakatel patsientidel*

Eakatel patsientidel tuleb halvenenud maksa- ja neerufunktsiooni ning vanemas eas vähenenud folaadivarude tõttu kaaluda annuse vähendamist.

#### *Kasutamine kolmanda jaotusruumiga (pleuraefusioonid, astsiit) patsientidel*

Kuna patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum, võib metotreksaadi poolväärtusaeg olla normaalsest 4 korda pikem, võib osutada vajalikuks nende annust vähendada või mõnel juhul katkestada metotreksaadi manustamine (vt lõigud 5.2 ja 4.4).

#### Manustamisviis

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Metex'it manustatakse subkutaanselt. Juhiseid subkutaanse manustamise kohta vt lõik 6.6.

Ravi kestuse määrab arst.

#### Märkus:

Üleminekul suukaudselt metotreksaadi manustamiselt parenteraalsele manustamisele võib osutada vajalikuks annuse vähendamine, kuna pärast suukaudset manustamist võib metotreksaadi biosaadavus varieeruda.

Kehtivate ravijuhiste kohaselt võib kaaluda täiendavalt foolhappe kasutamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

Metex on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske maksakahjustus (vt lõik 4.2);
- alkoholi kuritarvitamine;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min, vt lõigud 4.2 ja 4.4);
- olemasolevad vere düskraasiad, näiteks luuüdi hüpoplaasia, leukopeenia, trombotsütopeenia või oluline aneemia;
- tõsised, ägedad või kroonilised infektsioonid, näiteks tuberkuloos, HIV või muud immuunpuudulikkuse sündroomid;
- suuõõne haavandid ja teadaolev äge seedetrakti haavandtõbi;
- rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6);
- samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendile tuleb kindlasti rõhutada, et seda ravimit manustatakse **üks kord nädalas**, mitte iga päev. Ravi ajal tuleb patsiente sobival viisil jälgida, et võimalikke toksilisusnähte või kõrvaltoimeid võimalikult kiiresti avastada ja hinnata. Seetõttu võib metotreksaati manustada ainult antimetaboliitravi kohta teadmisi ja kogemusi omava arsti poolt või tema järelevalve all. Raskete või isegi surmaga lõppevate toksiliste reaktsioonide võimaluse tõttu peab arst patsienti teavitama kõikidest kaasnevatest ohtudest ja soovituslikest ohutusmeetmetest.

##### Soovitavad analüüsid ja ohutusmeetmed

*Enne ravi alustamist metotreksaadiga või taasalustamist pärast vaheaega*

Täielik vereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga, maksaensüümid, bilirubiin, seerumi albumiin, rindkere röntgenuuring ja neerufunktsiooni analüüsid. Tuberkuloosi ja hepatiidi kliinilise kahtluse korral tuleb need välistada.

*Ravi ajal (esimesel kuuel kuul vähemalt üks kord kuus ja pärast iga kolme kuu järel)*

Annuse suurendamisel tuleb kaaluda ka jälgimissageduse suurendamist.

1. Suu ja neelupiirkonna uurimine limaskestast muutuste suhtes.
2. Täielik vereanalüüs koos diferentseeritud verepildi ja trombotsüütide arvuga. Metotreksaadist põhjustatud vereloome supressioon võib tekkida äkki ja näiliselt ohutute annuste korral. Valgeliblede või trombotsüütide arvu järsu vähenemise korral on näidustatud ravi viivitamatu katkestamine ja sobiva toetava ravi alustamine. Patsientidele tuleb soovitada teatada kõikidest infektsioonile viitavatest nähtudest ja sümptomitest. Samaaegselt hematotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida vereliblede ja trombotsüütide arvu.
3. Maksafunktsiooni analüüsid: püsivate või oluliste maksafunktsiooni analüüsides, muude maksafibroosi mitteinvasiivsete uuringute või maksabiopsiate kõrvalekallete korral tuleb ravi jätta alustamata või katkestada.

Patsientidel on esinenud transaminaaside taseme ajutisi tõuse kaks või kolm korda üle normaaltaseme ülempiiri sagedusega 13...20%. Maksensüümide sisalduse püsiv suurenemine ja/või seerumi albumiinisalduse püsiv vähenemine võib viidata raskele maksatoksilisusele. Maksaensüümide sisalduse püsiva kõrgenemise korral tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Histoloogilistele muutustele, fibroosile ja harvemini maksatsirroosile ei pruugi eelneada kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides. On esinenud tsirroosi juhtumeid, mille korral transaminaaside sisaldus oli normaalne. Seetõttu tuleb maksa seisundi jälgimiseks peale maksafunktsiooni testide kaaluda mitteinvasiivsete diagnostiliste meetodite kasutamist. Individuaalselt tuleb kaaluda maksabiopsia tegemist, võttes arvesse patsiendi kaasuvaid haigusi, meditsiinilist anamneesi ja biopsiaga seotud riske. Hepatotoksilisuse riskitegurid on ülemäärane varasem alkoholi tarvitamine, maksaensüümide sisalduse püsiv suurenemine, maksahaigus anamneesis, pärilikud maksahaigused perekonnaanamneesis, diabeet, rasvumine, varasem kokkupuude hepatotoksiliste ravimite või kemikaalidega ning pikaajaline ravi metotreksaadiga.

Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi kasutada teisi hepatotoksilisi ravimeid, *välja arvatud, kui see on tingimata vajalik*. Alkoholi tarvitamisest tuleb hoiduda (vt lõik 4.3 ja 4.5). Samal ajal teisi hepatotoksilisi ravimeid kasutavatel patsientidel tuleb maksaensüüme hoolikalt jälgida.

Väga ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on tegemist insuliinisõltuva diabeediga, sest üksikjuhtudel on sellistel patsientidel ravi ajal metotreksaadiga tekkinud maksatsirroos ilma transaminaaside sisalduse suurenemiseta.

4. Neerufunktsiooni tuleb jälgida neerufunktsiooni analüüside ja uriinianalüüsides (vt lõigud 4.2 ja 4.3).  
Kuna metotreksaat eritub põhiliselt renaalselt, võib neerukahjustuse korral eeldada ravimi sisalduse tõusu seerumis ja sellest tulenevaid raskeid kõrvaltoimeid.  
Kui neerufunktsioon võib olla kahjustatud (nt eakatel), peab jälgimine toimuma sagedamini. See on vajalik eelkõige juhul, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis kahjustavad metotreksaadi eritumist, põhjustavad neerukahjustust (nt mittesteroidsed põletikuvastased ained) või võivad kahjustada vereloomet. Metotreksaadi toksilist mõju võib suurendada ka dehüdratsioon.
5. Hingamiseldkonna hindamine: jälgimine kopsufunktsiooni kahjustuse sümptomite suhtes, vajaduse korral kopsufunktsiooni analüüs. Kopsukahjustuse korral on vaja määrata kiiresti diagnoos ja katkestada ravi metotreksaadiga. Kopsudega seotud sümptomite (eriti kuiv kinnine köha) või mittespetsiifilise pneumoniidi tekkimine ravi ajal metotreksaadiga võib viidata potentsiaalselt ohtlikule kahjustusele, tingida ravi katkestamise ja vajada hoolikat uurimist. Võib tekkida äge või krooniline interstitsiaalne pneumoniit, sageli koos vere eosinofiiliaga, mis on ka surmaga lõppenud. Kuigi metotreksaadist põhjustatud kopsuhaigus tüüpiliselt patsiendil kliiniliselt varieerub, on sellele iseloomulik palavik, köha, düspnoe, hüpokseemia ja infiltraat rindkere röntgenuurinul, infektsioon tuleb välistada. Kopsukahjustuse korral on vaja määrata kiiresti diagnoos ja katkestada ravi metotreksaadiga. See kahjustus võib tekkida ükskõik millise annusega.  
Peale selle on metotreksaadi kasutamisel reumatoloogilistel ja sellega seotud näidustustel teatatud kopsualveoolide verejooksu juhtudest. See võib olla seotud vaskuliidi ja muude kaasuvate haigustega. Kopsualveoolide verejooksu kahtlusel peab diagnoosi kinnitamiseks kohe tegema uuringud.
6. Metotreksaat võib oma toime tõttu immuunsüsteemile kahjustada vaksineerimistulemust ning immunoloogiliste analüüsides tulemusi. Eriline ettevaatus on vajalik ka mitteaktiivsete krooniliste infektsioonide korral (nt vöötohatis, tuberkuloos, B- või C-hepatiit), mis võivad aktiveeruda. Ravi ajal metotreksaadiga ei tohi vaksineerida elusvaktsiinidega.

Väikestes annustes metotreksaati kasutataval patsientidel võib tekkida pahaloomuline lümfoom ning sel juhul tuleb ravi katkestada. Kui lümfoomil ei ilmne spontaanse taandumise märke, tuleb alustada tsütotoksilist ravi.

Folaadi antagonistide, näiteks trimetoprimi või sulfametoksasooli samaaegne manustamine on tekitanud harvadel juhtudel ägeda megaloblastilise pantsütopeenia.

Ravi ajal metotreksaadiga võivad tekkida uuesti kiiritusest põhjustatud dermatiit ja päikesepõletus (kiirituse taastumine). UV-kiirguse ja metotreksaadi samaaegse manustamise mõjul võivad psoriaasikahjustused ägeneda.

Metotreksaadi eritumine väheneb patsientidel, kellel on kolmas jaotusruum (astsiid, pleuraefusioonid). Neid patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt toksilisuse suhtes ning nende annust tuleb vähendada või mõnel juhul metotreksaadi manustamine katkestada. Enne ravi alustamist metotreksaadiga tuleb pleuraefusioonid ja astsiit drenida (vt lõik 5.2).

Diarröa ja haavandiline stomatiit võivad olla toksilised kõrvaltoimed ja tingida ravi katkestamist, vastasel korral võib tekkida hemorraagiline enteriit ja surm soole perforatsiooni tagajärjel.

Vitamiinipreparaadid või muud tooted, mis sisaldavad fool- või foliinhapet või nende derivaate, võivad metotreksaadi efektiivsust vähendada.

Metotreksaadi kasutamine psoriaasi ravis peab piirduma vaid raskekujulise, ravile allumatu ja invaliidistava psoriaasiga, mis ei allu piisavalt muud liiki ravile, kuid alles pärast diagnoosi kinnitamist biopsiaga ja/või konsulteerimist dermatoloogiga.

Onkoloogiapatsientidel, kes saavad ravi metotreksaadiga ja kellel ei saa mitteonkoloogilistel näidustustel ravi metotreksaadiga välistada, on teatatud entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia juhtudest.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Metotreksaadiga (enamasti kombinatsioonis teiste immunosupressantidega) ravitavatel patsientidel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML võib lõppeda surmaga ja seda tuleb arvestada diferentsiaaldiagnostikas immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel neuroloogilised sümptomid taastekivad või süvenevad.

#### Fertiilsus ja reproduktiivsus

##### *Fertiilsus*

On leitud, et metotreksaat põhjustab inimestel ravi ajal ja lühikest aega pärast ravi lõpetamist oligospermiaid, menstruatsioonihäireid ja amenorröad ning vähendab viljakust, kahjustades manustamisperioodi ajal spermatogeneesi ja ovogeneesi. Ravi lõpetamisel need toimed arvatavasti taanduvad.

##### *Teratogeensus – risk reproduktiivsusele*

Metotreksaat põhjustab inimestel embrüotoksilisust, aborte ja loote väärarenguid. Seetõttu tuleb rasestumisvõimeliste naispatsientidega arutada võimalikke riske seoses toimega reproduktiivsusele, raseduse katkemisega ja kaasasündinud väärarengutega (vt lõik 4.6). Enne ravi alustamist Metex'iga tuleb kinnitada raseduse puudumine. Suguküpsed naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Nõuanded meeste rasestumisvastaste meetmete kohta on lõigus 4.6.

#### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

#### Lapsed

Ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 3 aasta ebapiisavate andmete tõttu ohutuse ja efektiivsuse kohta selles populatsioonis (vt lõik 4.2).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Dilämmastikoksiid

Dilämmastikoksiidi kasutamine tugevdab metotreksaadi toimet folaadi metabolismile, suurendades toksilisuse, näiteks raske prognoosimatu müelosupressiooni ja stomatiidi riski. Ehkki seda toimet on võimalik vähendada kaltsiumfolinaadi manustamisega, tuleb vältida dilämmastikoksiidi ja metotreksaadi samaaegset kasutamist.

#### Alkohol, hepatotoksilised ravimid, hematotoksilised ravimid

Metotreksaadi hepatotoksilise toime tõenäosus suureneb regulaarsel alkoholi tarvitamisel ning samaaegselt teiste hepatotoksiliste ravimite kasutamisel (vt lõik 4.4). Samaaegselt teisi hepatotoksilisi ravimeid (nt leflunomiid) kasutavaid patsiente tuleb eriti hoolikalt jälgida. Sama tuleb arvestada hematotoksiliste ravimite (nt leflunomiid, asatiopriin, retinoidid, sulfasalasiin) samaaegsel kasutamisel. Leflunomiidi kasutamisel koos metotreksaadiga võib suureneda pantsütopeenia ja hepatotoksilisuse esinemissagedus.

Metotreksaadi kasutamine samaaegselt retinoidide, näiteks atsitreiini või etretinaadiga, suurendab hepatotoksilisuse ohtu.

#### Suukaudsed antibiootikumid

Suukaudsed antibiootikumid, näiteks tetratsükliinid, klooramfenikool ja mitteimenduvad laia toimespektriga antibiootikumid võivad soole mikrofloora või bakteriaalse ainevahetuse pärssimise tõttu häirida enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

### Antibiootikumid

Antibiootikumid, näiteks penitsilliinid, glükopeptiidid, sulfoonamiidid, tsiprofloksatsiin ja tsefalotiin, võivad üksikjuhtudel vähendada metotreksaadi renaalset kliirensit, seega võib metotreksaadi sisaldus seerumis suureneeda ning samaaegselt tekkida veres ja seedetraktis avalduv toksilisus.

### Plasmavalkudega ulatuslikult seonduvad ravimid

Metotreksaat seonduv plasmavalkudega ja selle võivad välja tõrjuda teised valkudega seotud ravimid, nagu salitsülaadid, diabeediravimid, diureetikumid, sulfoonamiidid, difenüülhüdantoinid, tetratsükliinid, klooramfenikool ja p-aminobensoehape ning happelised põletikuvastased ained, mis samaaegse kasutamise korral võivad põhjustada toksilisuse tõusu.

### Probenetsiidid, nõrgad orgaanilised happed, pürasoolid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained

Probenetsiidid, nõrgad orgaanilised happed, nagu lingudiureetikumid, ja pürasoolid (fenüülbutasoon) võivad vähendada metotreksaadi eritumist ning võib eeldada suuremaid seerumikontsentratsioone, mis kutsuvad esile suurema hematotoksilisuse. Samuti esineb toksilisuse suurenemise risk siis, kui väikesaannuselist metotreksaati kasutatakse koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või salitsülaatidega.

### Luuüdile kõrvaltoimet omavad ravimid

Ravimisel potentsiaalselt luuüdile kõrvaltoimeid tekitavate ravimitega (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool, klooramfenikool, pürimetamiin) tuleks tähelepanu pöörata vereloome tugeva kahjustamise ohule.

### Ravimid, mis võivad põhjustada folaadivaegust

Folaadivaegust põhjustavate ravimite (nt sulfoonamiidid, trimetoprim-sulfametoksasool) samaaegne manustamine võib suurendada metotreksaadi toksilisust. Kui foolhappevaegus juba esineb, tuleb seetõttu olla eriti ettevaatlik.

### Fool- või foliinhapet sisaldavad tooted

Vitamiinipreparaadid või muud tooted, mis sisaldavad fool- või foliinhapet või nende derivaate, võivad metotreksaadi efektiivsust vähendada.

### Muud reumaravimid

Metex'i manustamisel samaaegselt teiste reumaravimitega (nt kullaühendid, penitsillamiin, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, asatiopriin, tsüklosporiin) metotreksaadi toksilise toime tugevnemist üldiselt oodata ei ole.

### Sulfasalasiin

Metotreksaadi kasutamine koos sulfasalasiiniga võib tugevdada metotreksaadi toimet, andes aga samal ajal rohkem kõrvaltoimeid, kuna sulfasalasiin pärsib foolhappe sünteesi. Samas on nimetatud kõrvaltoimeid mitme uuringu käigus täheldatud vaid harvadel üksikjuhtudel.

### Merkaptopuriin

Metotreksaat suurendab merkaptopuriini taset vereplasmas. Seega võib metotreksaadi kasutamisel koos merkaptopuriiniga osutada vajalikuks annust kohandada.

### Prootonpumba inhibiitorid

Samaaegne kasutamine prootonpumba inhibiitorite, näiteks omeprasooli või pantoprasooliga, võib tekitada koostoimeid: metotreksaadi ja omeprasooli samaaegne manustamine on viinud metotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumisele. Koos pantoprasooliga kasutamisel on ühel juhul teatatud metaboliit 7-hüdroksümetotreksaadi renaalse eliminatsiooni aeglustumisest koos müalgia ja värinatega.

### Teofülliin

Metotreksaat võib vähendada teofüllüüni kliirensit; samaaegsel kasutamisel metotreksaadiga tuleb jälgida teofüllüüni tasemeid.

### Kofeiini või teofüllüüni sisaldavad joogid

Ravi ajal metotreksaadiga tuleks vältida kofeiini või teofüllüüni sisaldavate jookide (kohv, kofeiini sisaldavad karastusjoogid, must tee) ülemäärast tarbimist.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised/ rasestumisvastased meetmed naistel

Naised ei tohi ravi ajal metotreksaadiga rasestuda ning peavad metotreksaadiga ravi ajal ja vähemalt 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.4). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada metotreksaadiga seostatavast väärengute riskist ja usaldusväärsete meetoditega, näiteks rasedustesti abil tuleb välistada rasedus. Ravi ajal tuleb rasedustesti vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastast meetodit ei ole mõnda aega kasutatud) korrata. Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada seoses raseduse vältimise ja planeerimisega.

### Rasestumisvastased meetmed meestel

Ei ole teada, kas metotreksaat satub seemnerakkudesse. Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi genotoksilist toimet ning seetõttu ei saa täielikult välistada riski, et metotreksaat avaldab genotoksilist toimet seemnerakkudele. Piiratud kliiniliste tõendite kohaselt ei ole juhul, kui meespartner on kasutanud väikeses annuses metotreksaati (vähem kui 30 mg nädalas), väärengute või raseduse katkemise risk suurem. Suuremate annuste kasutamise kohta ei ole piisavalt andmeid, et hinnata väärengute või raseduse katkemise riski pärast meespartneri kokkupuudet. Ettevaatusabinõuna on seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel soovitatav kasutada ravi ajal metotreksaadiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Mehed ei tohi metotreksaadiga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist olla spermadoonoriks.

### Rasedus

Mitteonkoloogilistel näidustustel on metotreksaat raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi ajal metotreksaadiga või kuni 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist tekib rasedus, tuleb tagada meditsiiniline nõustamine seoses metotreksaadi ravi kahjulike toimete riskiga lapsele ja teha ultraheliuuringud, et kinnitada loote normaalset arengut.

Katseloomadel tehtud uuringud on tõendanud metotreksaadi reproduktiivtoksilisust, eriti tiinuse esimesel trimestril (vt lõik 5.3). On tõendatud, et metotreksaat on inimestel teratogeenne, põhjustades teadaolevalt loote surma, raseduse katkemist ja/või kaasasündinud väärenguid (nt kolju ja näopiirkonna, südame-veresoonkonna, kesknärvisüsteemi ja jäsemete väärengud).

Metotreksaat on inimesele tugevalt teratogeenne ning suurendab iseenesliku aborti, üsasisesse kasvupeetuse ja kaasasündinud väärengute riski, kui seda manustatakse raseduse ajal.

- Iseeneslik abort tekkis 42,5% naistest, kes kasutasid raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati, ning 22,5% naistest, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.
- Raseduse ajal väikeses annuses (vähem kui 30 mg nädalas) metotreksaati kasutanud naiste seas esines 6,6%-l elussündidest olulisi sünnidefekte, võrreldes 4% elussündidest naistel, kes kasutasid samal näidustusel muid ravimeid kui metotreksaat.

Metotreksaadi rasedusaegse kasutamise kohta suuremas annuses kui 30 mg nädalas ei ole piisavalt andmeid, kuid arvatavalt suurendab see iseenesliku aborti ja kaasasündinud väärengute riski.

Kui metotreksaadi kasutamine lõpetati enne viljastumist, on teatatud normaalse kuluga rasedustest.

### Imetamine

Metotreksaat eritub rinnapiima. Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu imetatavale lapsele on Metex imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peab imetamise lõpetama enne ravi alustamist ja kogu ravi ajaks.



## Fertiilsus

Metotreksaat mõjutab spermatogeneesi ja ovogeneesi ning võib vähendada viljakust. Inimestel on metotreksaat põhjustanud oligospermiat, menstruaatsioonihäireid ja amenorröad. Enamikul juhtudel kõnealused toimed pärast ravi lõpetamist taandusid.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravi ajal võivad tekkida kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, näiteks väsimus ja pearinglus, Metex mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Metotreksaadi kõige tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad luuüdi supressioon, pulmonaalne toksilisus, maksatoksilisus, neerutoksilisus, neurotoksilisus, trombembooliad, anafülaktiline šokk ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Metotreksaadi kõige sagedamini (väga sage) täheldatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad seedetrakti häired, nt stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, söögiisu kadu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, nt ALAT, ASAT, bilirubiini ja aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine. Muud sageli (sage) esinevad kõrvaltoimed on leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia, peavalu, väsimus, uimasus, pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega kaasnevad sageli eosinofiilia, suuhaavandid, diarröa, eksanteem, erüteem ja pruritus.

### Kõrvaltoimete loetelu

Kõige olulisemad kõrvaltoimed on vereloomesüsteemi supressioon ja seedetrakti häired.

Kõrvaltoimete liigitamiseks nende esinemissageduse alusel on kasutatud järgmisi kategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: farüngiit.

Harv: infektsioon (sh inaktiivse kroonilise infektsiooni reaktiveerumine), sepsis, konjunktiviit.

### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Väga harv: lümfoom (vt kirjeldus allpool).

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia.

Aeg-ajalt: pantsütopeenia.

Väga harv: agranulotsütoos, raskekujuline luuüdi depressioon, lümfoproliferatiivsed häired (vt kirjeldus allpool).

Teadmata: eosinofiilia.

### Immuunsüsteemi häired

Harv: allergilised reaktsioonid, anafülaktiline šokk, hüpogammaglobulineemia.

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: *diabetes mellitus* kujunemine.

### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: depressioon, segasus.

Harv: meeleolu kõikumised.

### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, väsimus, uimasus.

Aeg-ajalt: peeringlus.

Väga harv: valu, lihasnõrkus või paresteesia/hüpesteesia, maitsetundlikkuse muutused (metallimaitse), krambid, meningism, akuutne aseptiline meningiit, paralüüs.

Teadmata: entsefalopaatia/leukoentsefalopaatia.

#### Silma kahjustused

Harv: nägemishäired.

Väga harv: nägemise halvenemine, retinopaatia.

#### Südame häired

Harv: perikardiit, perikardiefusioon, südametamponaad.

#### Vaskulaarsed häired

Harv: hüpotensioon, trombemboolia.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: pneumoonia, interstitsiaalne alveoliit/pneumoniit, millega sageli kaasneb eosinofiilia.

Potentsiaalsele raskele kopsukahjustusele (interstitsiaalne pneumoniit) viitavad sümptomid on: kuiv kinnine köha, õhupuudus ja palavik.

Harv: kopsufibroos, *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, hingeldus ja bronhiaalastma, pleuraefusioon.

Teadmata: epistaksis, kopsualveoolide verejooks.

#### Seedetrakti häired

Väga sage: stomatiit, düspepsia, iiveldus, isutus, kõhuvalu.

Sage: suuhaavandid, diarröa.

Aeg-ajalt: seedetrakti haavandid ja verejooks, enteriit, oksendamine, pankreatiit.

Harv: gingiviit.

Väga harv: hematemees, hematorröa, toksiline megakoolon.

#### Maksa ja sapiteede häired (vt lõik 4.4)

Väga sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides (suurenenud ALAT, ASAT, aluseline fosfataas ja bilirubiin).

Aeg-ajalt: tsirroos, fibroos ja rasvmaksa kujunemine, seerumi albumiinitaseme vähenemine.

Harv: äge hepatiit.

Väga harv: maksapuudulikkus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: eksanteem, erüteem, kihelus.

Aeg-ajalt: valgustundlikkus, juuste väljalangemine, reumaatiliste sõlmede tekkimine, nahahaavand, vöötohatis, vaskuliit, herpesetaolised lööbed, nõgestõbi.

Harv: pigmentatsiooni suurenemine, akne, petehhiad, ekhümoos, allergiline vaskuliit.

Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), väljendunud pigmentatsioon küüntel, äge paronühhia, furunkuloos, teleangiiektaasia.

Teadmata: naha eksfoliatsioon/eksfoliatiivne dermatiit.

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia, müalgia, osteoporoos.

Harv: pingemurd.

Teadmata: lõualuu osteonekroos (lümfoproliferatiivsete häiretega kaasnev).

#### Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kusepõie põletik ja haavandid, neerufunktsiooni kahjustus, urineerimishäire.

Harv: neerupuudulikkus, oliguuria, anuuria, elektrolüütide tasakaalu häired.

Teadmata: proteiinuuria.

### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: tupepõletik ja -haavandid.

Väga harv: sugutungi kadumine, impotentsus, günekomastia, oligospermia, menstruatsioonihäired, eritis tupest.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: palavik, haavade paranemise halvenemine.

Väga harv: paikne kahjustus (steriilse abstsessi moodustumine, lipodüstroofia) süstekohal pärast intramuskulaarset või subkutaanset manustamist.

Teadmata: asteenia, süstekoha nekroos, turse.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste sõltub annuse suurusest ja manustamissagedusest. Kuna rasked kõrvaltoimed võivad esineda ka väikeste annuste puhul, on tähtis patsientide regulaarne ja sagedane jälgimine.

Lümfoom/lümfoproliferatiivsed häired: teatatud on üksikutest lümfoomi ja muude lümfoproliferatiivsete häirete juhtudest, mille korral nähud pärast ravi metotreksaadiga taandusid.

Metotreksaadi subkutaanne manustamine on paikselts hästi talutav. Täheledatai ainult kergeid paikseid nahareaktsioone (näiteks kõrvetustunne, erüteem, turse, värvimuutus, kihelus, raske kihelus, valu), mis ravi jätkudes vähenesid.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### a) Üleannustamise sümptomid

Metotreksaadi mürgistus kahjustab põhiliselt vereloomesüsteemi.

### b) Ravimeetmed üleannustamise korral

Spetsiaalne antidoot metotreksaadi toksiliste kõrvaltoimete neutraliseerimiseks on kaltsiumfolinaat.

Juhusliku üleannustamise puhul tuleb ühe tunni jooksul intravenoosselt või intramuskulaarselt manustada annus kaltsiumfolinaati, mis on suurem üleannustatud metotreksaadi annusest või sellega võrdne. Annustamist tuleb jätkata, kuni metotreksaadi seerumitase langeb alla  $10^{-7}$  mol/l.

Massiivse üleannustamise korral on tõenäoliselt vajalik hüdratsioon ja uriini leelistamine, et vältida metotreksaadi ja/või selle metaboliitide sadestumist neerutuubulitesse. Hemodialüüs ega peritoneaaldialüüs ei ole metotreksaadi eritumist kiirendanud. Metotreksaadi kliirens on olnud efektiivne tugeva vahelduva hemodialüüsiga, kasutades kõrgvoo (*high-flux*) dialüsaatorit.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX03

Reumaravim krooniliste põletikuliste reumaatiliste haiguste ja juveniilse idiopaatilise artriidi polüartriitiliste vormide raviks. Immunomoduleeriv ja põletikuvastane aine Crohni tõve raviks.

### Toimemehhanism

Metotreksaat on foolhappe antagonist, mis kuulub antimetaboliitide kui tsütotoksiliste ainete rühma. Ravimi toime seisneb ensüüm dihidrofolaaadi reduktaasi konkureerivas pärssimises, mille kaudu see

---

spc (EE) Metex 50 mg/ml, solution for injection

National version: 09/2022

inhibeerib DNA sünteesi. Veel ei ole selge, kas metotreksaadi efektiivsus psoriaasi, psoriaatilise artriidi, kroonilise polüartriidi ja Crohni tõve ravis on tingitud põletikuvastasest või immunosupressiivsest toimest, ning millisel määral aitab nimetatud toimetele kaasa metotreksaadi poolt tekitatud ekstratsellulaarse adenosini kontsentratsiooni tõus põletikukolletes.

Rahvusvahelised kliinilised ravijuhised kajastavad metotreksaadi kasutamist teisese valikuna Crohni tõvega patsientidel, kes ei talu esimese valiku immunomoduleerivaid ained, nt asotiopriin (AZA) või 6-mekraptopuriin (6-MP), või ei allu ravile nendega.

Crohni tõve ravis metotreksaadiga läbi viidud uuringutes täheldatud kõrvaltoimed ei erinenud ravimi kumulatiivsetes annustes metotreksaadi juba teadaolevast ohutusprofiilist. Seega tuleb metotreksaadi kasutamisel Crohni tõve ravis järgida samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu metotreksaadi kasutamisel teistel reumaatilistel ja mittereumaatilistel näidustustel (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Metotreksaat imendub pärast suukaudset manustamist seedetraktist. Väikestes annustes manustatuna (7,5 mg kuni 80 mg kehapiina m<sup>2</sup> kohta) on keskmine biosaadavus ligikaudu 70 %, kuid võimalik on ka suur isikutevaheline ja samal isikul varieerumine (25%...100 %). Maksimaalsed seerumikontsentratsioonid saavutatakse 1...2 tunni pärast.

Biosaadavus pärast subkutaanset süsti on peaaegu 100 %.

### Jaotumine

Metotreksaat seondub seerumi valkudega ligikaudu 50 % ulatuses. Jaotumisel kudedesse satub see polüglutamaatidena suurtes kontsentratsioonides eriti maksa, neerudesse ja põrna, kus see võib püsida nädalaid ja kuid. Väikestes annustes manustatuna satub metotreksaat tserebrospinaalvedelikku minimaalsetes kogustes. Lõplik poolväärtusaeg on keskmiselt 6...7 tundi ja varieerub märkimisväärselt (3...17 tundi). Patsientide puhul, kellel on kolmas jaotusruum (pleuraefusioon, astsiit), võib poolväärtusaeg olla normaalajast 4 korda pikem.

### Biotransformatsioon

Ligikaudu 10 % manustatud metotreksaadi annusest metaboliseeritakse maksas. Põhiline metaboliit on 7-hüdroksümetotreksaat.

### Eritumine

Eritumine toimub peamiselt muutumatul kujul eelkõige renaalselt, glomerulaarfiltratsiooni teel ja aktiivse eritumise teel proksimaalsetes tuubulites.

Ligikaudu 5%...20 % metotreksaadist ja 1%...5 % 7-hüdroksümetotreksaadist elimineeritakse sapi kaudu. Toimub selgelt enterohepaatiline tsirkulatsioon.

Neerukahjustuse korral aeglustub eritumine tunduvalt. Ei ole teada, kas eritumist pärsib ka maksakahjustus.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed näitavad, et metotreksaat kahjustab viljakust, on toksiline embrüole ja lootele ning teratogeenne. Metotreksaat on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. Kuna tavapärased kantserogeensuuringuid ei ole läbi viidud ning kroonilise toksilisuse uuringud rottidega ei ole andnud üheseid tulemusi, **ei ole** metotreksaati kantserogeensuse suhtes inimestele **võimalik liigitada**.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Natriumkloriid  
Natriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Pakendi iseloomustus

Värvitust (I tüüpi) klaasist 1 ml süstlid koos kinnitatud süstlanõelaga, blisterpakendis. Korki sisestatud klorobutüülkummist (I tüüpi) kolvikorgid ja polüstüroolvardad moodustavad süstlakolvi.

või

värvitust (I tüüpi) klaasist 1 ml süstlid koos kinnitatud süstlanõelaga, blisterpakendis. Korki sisestatud klorobutüülkummist (I tüüpi) kolvikorgid ja polüstüroolvardad moodustavad süstlakolvi ja ohutussüsteemi nõelatorkevigastuste ja nõela korduva kasutamise vältimiseks.

#### Pakendi suurused

Süstlid milles on 0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml või 0,6 ml lahust. Pakendites on 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 või 24 süstlit koos kinnitatud subkutaanse süstlanõelaga.

ja

süstlid milles on 0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml või 0,6 ml lahust, on saadaval pakendites, milles on 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 või 24 süstlit koos kinnitatud subkutaanse ohutussüsteemiga süstlanõelaga.

ja

süstlid, milles on 0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml või 0,6 ml lahust, on saadaval kalendriga pakendites, milles on 6 ja 12 süstlit koos kinnitatud subkutaanse süstenõelaga.

ja

süstlid, milles on 0,15 ml, 0,2 ml, 0,25 ml, 0,3 ml, 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml või 0,6 ml lahust, on saadaval kalendriga pakendites, milles on 6 ja 12 süstlit koos kinnitatud subkutaanse ohutussüsteemiga süstenõelaga.

Kõik pakendi suurused on saadaval gradueerituna.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimit, nagu ka teisi tsütotoksilisi preparaate, tuleb käsitleda ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Rasedad tervishoiutöötajad ei tohi Metex'it käsitleda ega manustada.

Metotreksaat ei tohi puutuda kokku naha ega limaskestadega. Saastumise korral tuleb kokkupuutekohta kohe loputada rohke veega.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Mõnes piirkonnas võidakse Metex 50 mg/ml süstelahust süstlis turustada ohutussüsteemiga nõelatorkevigastuste ja nõela korduva kasutamise vältimiseks.

### Juhised Metexi subkutaanseks manustamiseks ilma ohutussüsteemita

Parimad süstekohad on:

- reite ülaosa
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus.

1. Puhastage valitud süstekoht ja selle ümbrus seebi ja vee või desinfitseerimisvahendiga.
2. Tõmmake kaitsev plastkork ära otse.
3. Pigistage süstekohal nahk ettevaatlikult sõrmede vahel volti.
4. Nahavolti tuleb hoida kuni süstel nahast eemaldatakse pärast süstet.
5. Lükake nõel 90 kraadise nurga all lõpuni naha sisse.
6. Suruge kolb aeglaselt alla ja süstige vedelik naha alla. Eemaldage süstel nahast sama 90 kraadise nurga all.

### Juhised Metexi subkutaanseks kasutamiseks koos ohutussüsteemiga

Parimad süstekohad on:

- reite ülaosa
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus.

1. Puhastage valitud süstekoht ja selle ümbrus seebi ja vee või desinfitseerimisvahendiga.
2. Tõmmake kaitsev plastkork ära otse.
3. Pigistage süstekohal nahk ettevaatlikult sõrmede vahel volti.
4. Nahavolti tuleb hoida kuni süstel nahast eemaldatakse pärast süstet.
5. Lükake nõel 90-kraadise nurga all lõpuni naha sisse.
6. Suruge kolb aeglaselt alla ja süstige vedelik naha alla. Eemaldage süstel nahast sama 90-kraadise nurga all.
7. Kaitsekate sulgeb automaatselt nõela.

Märkus: kaitsekatte vabanemisega käivituva kaitsesüsteemi võib aktiveerida vaid sel juhul, kui kolvi lõpuni lükkamisega on süstel täielikult tühjendatud.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

613408

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

16. september 2022