

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metex 50 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 50 mg metotreksāta (Methotrexatum) metotreksāta dinātrija sāls veidā.

Viena 0,15 ml pilnšļircē satur 7,5 mg metotreksāta.
Viena 0,20 ml pilnšļircē satur 10 mg metotreksāta.
Viena 0,25 ml pilnšļircē satur 12,5 mg metotreksāta.
Viena 0,30 ml pilnšļircē satur 15 mg metotreksāta.
Viena 0,35 ml pilnšļircē satur 17,5 mg metotreksāta.
Viena 0,40 ml pilnšļircē satur 20 mg metotreksāta.
Viena 0,45 ml pilnšļircē satur 22,5 mg metotreksāta.
Viena 0,50 ml pilnšļircē satur 25 mg metotreksāta.
Viena 0,55 ml pilnšļircē satur 27,5 mg metotreksāta.
Viena 0,60 ml pilnšļircē satur 30 mg metotreksāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijai, pilnšļircē.
Dzidrs, dzeltenbrūns šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Metex ir indicēts šādu slimību ārstēšanai:

- aktīvs reimatoīdais artrīts pieaugušajiem;
- smaga, aktīva juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartrītiskās formas, kad atbildes reakcija uz nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) nav bijusi pietiekama;
- smaga, grūti ārstējama un invaliditāti izraisoša psoriāze, kas pienācīgi nereaģē uz citām ārstēšanas formām, piemēram, fototerapiju, PUVA terapiju un retinoīdiem, kā arī smags psoriātisks artrīts pieaugušajiem;
- viegla vai vidēji smaga Krona slimība, lietojot atsevišķi vai kopā ar kortikosteroīdiem pieaugušiem pacientiem, kas ir rezistenti vai nejutīgi pret tiopurīniem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Svarīgs brīdinājums par Metex (metotreksāta) devām

Ārstējot reimatoīdo artrītu, juvenīlo idiopātisko artrītu, psoriāzi, psoriātisku artrītu un Krona slimību, Metex (metotreksāts) jālieto tikai vienu reizi nedēļā. Devas kļūda, lietojot Metex (metotreksāts), var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā nāvi. Lūdzu, ļoti uzmanīgi izlasiet šo zāļu apraksta apakšpunktu.

Metotreksātu drīkst parakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze metotreksāta lietošanā un pilnīga izpratne par metotreksāta terapijas riskiem. Ievadīšana regulāri jāveic veselības aprūpes profesionāļiem. Ja klīniskā situācija pieļauj, atsevišķos gadījumos ārstējošais ārsts var atļaut pacientam pašam ievadīt zāles subkutāni. Pacienti, kuri paši sev ievada metotreksātu, ir atbilstoši jāapmāca un jāparāda pareiza injicēšanas tehnika. Pirmā Metex injekcija jāveic medicīnas speciālista tiešā uzraudzībā. Metex injicē subkutāni **vienu reizi nedēļā**.

Pacients ir skaidri jāinformē par zāļu lietošanu **vienreiz nedēļā**. Ieteicams noteikt vienu konkrētu piemērotu dienu nedēļā, kad izdara injekciju.

Metotreksāta eliminācija pacientiem ar trešo izkļiedes telpu (ascīts, izsvīdums pleirā) notiek lēnāk. Īpaši rūpīgi jāseko, vai šādiem pacientiem neveidojas toksicitāte, un, ja tā notiek, jāsamazina deva vai dažos gadījumos jāpārtrauc metotreksāta lietošana (skatīt 5.2. un 4.4. apakšpunktu).

Devas pieaugušajiem ar reimatoīdo artrītu

Ieteicamā sākuma deva ir 7,5 mg metotreksāta **vienreiz nedēļā**, ko ievada subkutāni. Atkarībā no individuālās slimības aktivitātes un panesamības sākotnējo devu pakāpeniski var palielināt par 2,5 mg nedēļā. Parasti devai nevajadzētu pārsniegt 25 mg nedēļā. Taču devas, kas pārsniedz 20 mg nedēļā, izraisa nozīmīgu toksicitātes palielināšanos, īpaši kaulu smadzeņu nomākumu. Atbildes reakcija uz terapiju var rasties pēc apmēram 4–8 nedēļām. Kad sasniegts terapeitiski vēlamais rezultāts, deva pakāpeniski jāsamazina līdz iespējami mazākajai efektīvajai uzturošajai devai.

Devas bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam ar juvenīlā idiopātiskā artrīta (JIA) poliartrītiskām formām

Ieteicamā deva ir 10–15 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma (KVL)/**vienu reizi nedēļā**, ko ievada subkutānas injekcijas veidā. Grūti ārstējamās slimības terapijas gadījumos nedēļas devu var palielināt līdz 20 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma/**nedēļā**. Taču devas palielināšanas gadījumā pacients jāuzrauga biežāk.

Ārstējot bērnus/pusaudžus, pacienti ar JIA vienmēr jānosūta pie reimatologa.

Lietošana bērniem līdz 3 gadu vecumam nav ieteicama, jo nav pietiekamu datu par iedarbību un drošumu šajā populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pacientiem ar psoriasis vulgaris un psoriātisko artrītu

Vienu nedēļu pirms ārstēšanas ieteicams ievadīt parenterāli testa devu 5–10 mg, lai noteiktu idiosinkrātiskas nevēlamas blakusparādības. Ieteicamā sākuma deva ir 7,5 mg metotreksāta **vienreiz nedēļā**, ko ievada subkutāni. Deva jāpalielina pakāpeniski, taču kopumā nevajadzētu pārsniegt 25 mg metotreksāta nedēļā. Devas, kas pārsniedz 20 mg nedēļā, var radīt nozīmīgu toksicitātes palielināšanos, īpaši kaulu smadzeņu nomākumu. Parasti reakcija uz terapiju rodas pēc apmēram 2–6 nedēļām. Kad sasniegts terapeitiski vēlamais rezultāts, deva pakāpeniski jāsamazina līdz iespējami mazākajai efektīvajai uzturošajai devai.

Devas pacientiem ar Krona slimību

- Indukcijas terapija:
25 mg/nedēļā, ievadot subkutāni.
Reakciju uz terapiju var gaidīt aptuveni pēc 8–12 nedēļām.
- Uzturošā terapija:
15 mg/nedēļā, ievadot subkutāni.

Pieredze par lietošanu pediatriiskajā populācijā nav pietiekama, lai ieteiktu Metex Krona slimības ārstēšanai šajā populācijā.

Maksimālā nedēļas deva

Nepieciešamības gadījumā deva jāpalielina, taču kopumā tai nevajadzētu pārsniegt maksimālo ieteicamo nedēļas devu 25 mg. Dažos izņēmuma gadījumos lielāka deva var būt klīniski pamatota, taču tā nedrīkst pārsniegt maksimālo nedēļas devu 30 mg metotreksāta, jo ievērojami palielināsies toksicitāte.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbību traucējumiem Metex jālieto piesardzīgi. Deva jāpielāgo šādi.

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Deva
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	Metex nedrīkst lietot

Skatīt 4.3. apakšpunktu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Metotreksāts jālieto ļoti piesardzīgi, ja vispār izlemj to lietot pacientiem, kuriem ir vai agrāk ir bijusi kāda nopietna aknu slimība, īpaši, ja to izraisījis alkohola lietošana. Ja bilirubīns ir > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotreksāts ir kontrindicēts.

Pilnu kontrindikāciju sarakstu skatīt 4.3. apakšpunktā.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem jāapsver devas samazināšana vājākas aknu un nieru darbības dēļ un tādēļ, ka viņiem līdz ar vecumu ir mazākas folātu rezerves.

Lietošana pacientiem ar trešo izkļiedes telpu (izsvīdums pleirā, ascīts)

Tā kā metotreksāta eliminācijas pusperiods var būt līdz pat četrām reizēm ilgāks nekā parasti, pacientiem, kuriem ir trešā izkļiedes telpa, iespējams, jāsamazina deva vai dažos gadījumos jāpārtrauc metotreksāta lietošana (skatīt 5.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Metex tiek ievadīts subkutāni. Norādījumus par subkutānu lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Kopējo ārstēšanas ilgumu nosaka ārsts.

Piezīme:

Ja pāriet no perorālas lietošanas uz parenterālu ievadīšanu, deva var būt jāsamazina, jo pēc perorālas lietošanas metotreksāta biopieejamība mainās.

Var apsvērt papildu folskābes lietošanu saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām.

4.3 Kontrindikācijas

Metex ir kontrindicēts šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pārmērīga alkohola lietošana;
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min, skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu);
- esošas asins diskrazijas, piemēram, kaulu smadzeņu hipoplāzija, leikopēnija, trombocitopēnija vai nozīmīga anēmija;
- nopietnas, akūtas vai hroniskas infekcijas, piemēram, tuberkuloze, HIV vai citi imūndeficīta sindromi;
- čūlas mutes dobumā un zināma aktīva kuņģa-zarnu trakta čūla;
- grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ir skaidri jāinformē, ka zāles ievada **vienreiz nedēļā**, nevis katru dienu.

Pacienti, kas lieto zāles, attiecīgi jāuzrauga, lai iespējamu toksisku iedarbību vai nevēlamu blakusparādību pazīmes varētu atklāt un novērtēt iespējami ātri. Tādēļ metotreksātu drīkst ievadīt tikai tādi ārsti vai tādu ārstu uzraudzībā, kuriem ir zināšanas un pieredze antimetabolītu terapijas lietošanā. Tā kā ir iespējamās smagas vai pat letālas toksiskas reakcijas, ārstam pacients jāinformē par visiem riskiem un ieteicamajiem drošības pasākumiem.

Ieteicamie izmeklējumi un drošības pasākumi

Pirms metotreksāta terapijas uzsākšanas vai atsākšanas pēc pārtraukuma

Pilna asins aina ar leukocitāru formulu un trombocītu skaitu, aknu enzīmi, bilirubīns, seruma albumīns, krūškurvja rentgenogramma un nieru funkcionālie testi. Ja klīniski indicēts, jāizslēdz tuberkuloze un hepatīts.

Terapijas laikā (vismaz reizi mēnesī pirmo sešu mēnešu laikā un pēc tam ik pēc trim mēnešiem)

Devu palielinot, arī uzraudzībai jābūt biežākai.

1. Mutes dobuma un rīkles izmeklējumi, lai novērtētu gļotādas pārmaiņas.
2. Pilna asins aina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu. Metotreksāta izraisīts asinsrades nomākums var rasties pēkšņi, pat lietojot acīmredzami drošas devas. Ja būtiski samazinās leukocītu vai trombocītu skaits, zāļu lietošana tūlīt jāpārtrauc un jālieto atbilstoša atbalsta terapija. Pacientiem jāpasaka, ka viņiem jāziņo par jebkurām pazīmēm un simptomiem, kas varētu liecināt par infekciju. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto hematotoksiskas zāles (piemēram, leflunomīdu), rūpīgi jākontrolē asins šūnu un trombocītu skaits.
3. Aknu funkcionālie testi: ārstēšanu nedrīkst sākt vai tā ir jāpārtrauc, ja ir pastāvīgas vai nozīmīgas novirzes no normas aknu funkcionālajos testos, citos neinvazīvos aknu fibrozes izmeklējumos vai aknu biopsijās.

Par īslaicīgi paaugstinātu transamināžu līmeni, kas divas vai trīs reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ziņojuši 13 – 20 % pacientu. Pastāvīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un/vai albumīna līmeņa serumā pazemināšanās var liecināt par smagu hepatotoksicitāti. Ja aknu enzīmu līmenis ir pastāvīgi paaugstināts, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Aknu funkcionālie testi var neuzrādīt novirzes pirms histoloģisko izmaiņu, fibrozes un retākos gadījumos aknu cirozes rašanās. Zināmi cirozes gadījumi, kad transamināžu līmenis ir normāls. Tādēļ papildus aknu funkcionālajiem testiem aknu stāvokļa kontrolei ir jāapsver neinvazīvas diagnostikas metodes. Aknu biopsija jāapsver individuāli, ņemot vērā pacienta blakusslimības, slimības vēsturi un ar biopsiju saistītos riskus. Hepatotoksicitātes riska faktori ietver pārmērīgu iepriekšēju alkohola lietošanu, pastāvīgu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, aknu slimību anamnēzē, iedzimtus aknu darbības traucējumus ģimenes anamnēzē, cukura diabētu, aptaukošanos un iepriekšēju saskari ar hepatotoksiskām zālēm vai ķīmiskām vielām, kā arī ilgstošu metotreksāta terapiju.

Metotreksāta terapijas laikā nevajadzētu lietot papildu hepatotoksiskas zāles, *ja vien tās nav absolūti nepieciešamas*. Alkoholu nedrīkst lietot vispār (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Rūpīgāk aknu enzīmi jāpārbauda pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto citas hepatotoksiskas zāles.

Paaugstināta piesardzība jāievēro pacientiem ar insulīnatkarīgu cukura diabētu, jo metotreksāta terapijas laikā atsevišķos gadījumos attīstījās aknu ciroze bez transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

4. Nieru darbība jāpārbauda, izmantojot nieru funkcionālos testus un urīna analīzes (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).
Tā kā metotreksāts galvenokārt izdalās caur nierēm, nieru mazspējas gadījumā iespējama paaugstināta koncentrācija serumā, kas var radīt smagas nevēlamas blakusparādības. Gadījumos, kad var būt nieru darbības traucējumi (piemēram, gados vecākiem cilvēkiem), pārbaudes jāizdara biežāk. Tas jo īpaši attiecas uz gadījumiem, kad vienlaicīgi lieto vairākas zāles, kas ietekmē metotreksāta izdalīšanos, bojā nieres (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi) vai var traucēt asinsradi. Dehidratācija arī var pastiprināt metotreksāta toksicitāti.
5. Elpošanas sistēmas darbības novērtējums. Rūpīgi jānovēro, vai neparādās plaušu darbības traucējumu simptomi, un vajadzības gadījumā jāveic plaušu funkcionālie testi. Plaušu slimību gadījumā ātri jānosaka diagnoze un jāpārtrauc metotreksāta lietošana. Plaušu slimību simptomi (īpaši sauss, neproduktīvs klepus) vai nespecifisks pneimonīts, kas rodas metotreksāta terapijas laikā, var norādīt uz iespējami bīstamu bojājumu; šādos gadījumos terapija jāpārtrauc un pacients rūpīgi jāizmeklē. Var rasties akūts vai hronisks intersticiāls pneimonīts, bieži saistībā ar asins eozinofiliju; ir ziņots par nāves gadījumiem. Lai gan klīniskās pazīmes var atšķirties, tipiskam pacientam, kuram plaušu slimību izraisījis metotreksāts, ir drudzis, klepus, aizdusa, hipoksēmija un krūškurvja rentgenogrammā redzams infiltrāts; ir jāizslēdz infekcija. Plaušu slimības gadījumā ātri jānosaka diagnoze un metotreksāta terapija jāpārtrauc. Šādu bojājumu var izraisīt visas devas.
Turklāt ir ziņots par plaušu alveolu asiņošanu, lietojot metotreksātu reimatoloģisku un saistītu indikāciju gadījumā. Asiņošana var būt saistīta arī ar vaskulītu un citām blakusslimībām. Ja ir aizdomas par plaušu alveolu asiņošanu, jāapsver tūlītēja izmeklēšana, lai apstiprinātu diagnozi.
6. Tā kā metotreksāts ietekmē imūno sistēmu, tas var vājināt atbildes reakciju uz vakcināciju un ietekmēt imunoloģisko testu rezultātu. Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja pacientam ir neaktīvas, hroniskas infekcijas (piemēram, *herpes zoster*, tuberkuloze, B vai C hepatīts), jo tās var aktivizēties. Metotreksāta terapijas laikā nedrīkst vakcinēties ar dzīvām vakcīnām.

Ļaundabīgas limfomas var veidoties pacientiem, kuri lieto mazas metotreksāta devas; šādā gadījumā terapija jāpārtrauc. Ja nav spontānu limfomas regresijas pazīmju, jāskatās citotoksiska terapija.

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot folātu antagonistus, piemēram, trimetoprīmu/sulfametoksazolu, retos gadījumos rodas akūta megaloblastiska pancitopēnija.

Starojuma izraisīts dermatīts un saules apdegumi var atkal parādīties metotreksāta terapijas laikā (atcelšanas reakcija). Psoriātiski bojājumi var pastiprināties UV apstarošanas laikā un, vienlaicīgi lietojot metotreksātu.

Metotreksāta eliminācija pacientiem ar trešo izkļiedes telpu (ascīts, izsvīdums pleirā) ir palēnināta. Šādi pacienti jāuzrauga īpaši rūpīgi, kontrolējot, vai viņiem neveidojas toksicitāte, un jāsamazina deva vai dažos gadījumos jāpārtrauc metotreksāta lietošana. Izsvīdums pleirā un ascīts pirms metotreksāta terapijas ir jādrenē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Caureja un čūlains stomatīts var būt toksiskas blakusparādības, kuru dēļ terapija ir jāpārtrauc, citādi var rasties hemorāģisks enterīts un iestāties nāve sakarā ar zarnu perforāciju.

Vitamīnu preparāti un citi līdzekļi, kas satur folskābi, folīnskābi vai to atvasinājumus, var samazināt metotreksāta efektivitāti.

Psoriāzes ārstēšanā metotreksāts jālieto tikai tādas grūti ārstējamas, invaliditāti izraisošas psoriāzes gadījumā, kas attiecīgi nereaģē uz citām terapijas formām, un tikai gadījumos, kad diagnoze ir noteikta ar biopsiju un/vai pēc konsultēšanās ar dermatologu.

Onkoloģiskiem pacientiem, kuri saņem metotreksāta terapiju, ziņots par encefalopātiju/leikoencefalopātiju, un tās rašanos nevar izslēgt pacientiem, kuri lieto metotreksāta terapiju neoncologisku indikāciju gadījumā.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri saņēma metotreksātu, galvenokārt kombinācijā ar citām imūnsupresīvām zālēm, ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem. PML var būt letāla, un tā ir jāņem vērā, veicot diferenciāldiagnostiku pacientiem ar imūnsupresiju, kuriem rodas vai progresē neiroloģiskie simptomi.

Fertilitāte un reprodukcija

Fertilitāte

Ziņots, ka metotreksāts ārstēšanas laikā vai īsā periodā pēc ārstēšanas pārtraukšanas cilvēkiem izraisa oligospermiju, menstruālā cikla traucējumus un amenoreju, kā arī samazina fertilitāti, ietekmējot spermatoģenēzi un ovoģenēzi šo zāļu lietošanas laikā. Šķiet, ka pēc terapijas pārtraukšanas šī ietekme ir atgriezeniska.

Teratogenitāte – risks reproduktīvajai sistēmai

Metotreksāts cilvēkiem izraisa embriotoksicitāti, abortu un augļa anomālijas. Tāpēc ar reproduktīvā vecuma pacientēm ir jāpārrunā iespējamā ietekme uz reprodukciju, kā arī spontānā aborta un iedzimtu defektu risks (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms Metex lietošanas ir jāpārliecinās, ka pacientei nav iestājusies grūtniecība. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc tam ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Kontracepcijas ieteikumus vīriešiem skatīt 4.6. apakšpunktā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Pediatriskā populācija

Lietošana bērniem līdz 3 gadu vecumam nav ieteicama, jo nav pietiekamu datu par efektivitāti un drošumu šajā populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Slāpekļa oksīds

Slāpekļa oksidula lietošana pastiprina metotreksāta ietekmi uz folātu metabolismu, izraisot paaugstinātu toksicitāti, piemēram, smagu, neparedzamu mielosupresiju un stomatītu. Lai gan šo ietekmi var mazināt, ievadot kalcija folinātu, jāizvairās no slāpekļa oksidula un metotreksāta vienlaicīgas lietošanas.

Alkohols, hepatotoksiskas zāles, hematotoksiskas zāles

Iespējamība, ka metotreksāts izraisa hepatotoksiskas blakusparādības, palielinās, ja regulāri lieto alkoholu un ja vienlaicīgi lieto citas hepatotoksiskas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto citas hepatotoksiskas zāles (piemēram, leflunomīdu), jāuzrauga īpaši rūpīgi. Tas pats jāievēro, ja vienlaicīgi lieto hematotoksiskas zāles (piemēram, leflunomīdu, azatioprīnu, retinoīdus, sulfasalazīnu). Ja leflunomīdu kombinē ar metotreksātu, pancitopēnija un hepatotoksicitāte var rasties biežāk.

Metotreksāta un retinoīdu, piemēram, acitretīna vai etretināta, kombinētā terapija paaugstina hepatotoksicitātes risku.

Perorālie antibiotiskie līdzekļi

Perorālie antibiotiskie līdzekļi, piemēram, tetraciklīni, hloramfenikols un plaša spektra antibiotiskie līdzekļi, kas neuzsūcas zarnu traktā, var traucēt enterohepātisko cirkulāciju, nomācot zarnu floru vai baktēriju metabolismu.

Antibiotiskie līdzekļi

Antibiotikas, piemēram, penicilīni, glikopeptīdi, sulfonamīdi, ciprofloksacīns un cefalotīns atsevišķos gadījumos var samazināt metotreksāta nieru klīrensu tā, ka var paaugstināties metotreksāta koncentrācija serumā un vienlaicīgi rasties hematoloģiska un kuņģa un zarnu trakta toksicitāte.

Zāles, kas spēcīgi saistās ar plazmas proteīniem

Metotreksāts saistās ar plazmas proteīniem, un to var izspiest citas zāles, kuras saistās ar plazmas proteīniem, piemēram, salicilāti, hipoglikēmiskie līdzekļi, diurētiskie līdzekļi, sulfonamīdi, difenilhidantoīni, tetraciklīni, hloramfenikols un p-aminobenzoskābe, un skābi saturoši pretiekaisuma līdzekļi, ja tos lieto vienlaicīgi, var palielināt toksicitāti.

Probenecīds, vājas organiskās skābes, pirazoli un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Probenecīds, vājas organiskās skābes, piemēram, cilpas diurētiskie līdzekļi, un pirazoli (fenilbutazons) var samazināt metotreksāta elimināciju, un var pieņemt, ka tā koncentrācija serumā būs lielāka, kas izraisa lielāku hematoloģisko toksicitāti. Paaugstināta toksicitāte iespējama arī tad, ja kombinē nelielu devu metotreksāta un nesteroīdas pretiekaisuma zāles vai salicilātus.

Zāles, kas izraisa nevēlamas blakusparādības kaulu smadzenēs

Ārstējot ar zālēm, kuras var izraisīt nevēlamas blakusparādības kaulu smadzenēs (piemēram, sulfonamīdi, trimetoprim-sulfametoksazols, hloramfenikols, pirimetamīns), jāpievērš uzmanība iespējamajiem izteiktiem asinsrades traucējumiem.

Zāles, kas izraisa folātu deficītu

Zāļu, kas izraisa folātu deficītu (piemēram, sulfonamīdi, trimetoprim-sulfametoksazols) vienlaicīga lietošana, var izraisīt paaugstinātu metotreksāta toksicitāti. Tādēļ gadījumos, kad pacientam ir folskābes deficīts, jārikojas īpaši piesardzīgi.

Produkti, kas satur folskābi un folīnskābi

Vitamīnu preparāti un citi produkti, kas satur folskābi, folīnskābi vai to atvasinājumus, var samazināt metotreksāta darbības efektivitāti.

Citas pretreimatisma zāles

Metotreksāta toksisko blakusparādību palielināšanās parasti nav paredzama, ja Metex lieto vienlaicīgi ar citām pretreimatisma zālēm (piemēram, zelta savienojumi, penicilamīns, hidroksihlorohīns, sulfasalazīns, azatioprīns, ciklosporīns).

Sulfasalazīns

Lai gan metotreksāts kombinācijā ar sulfasalazīnu var paaugstināt metotreksāta efektivitāti un tātad arī radīt vairāk nevēlamu blakusparādību, jo sulfasalazīns nomāc folskābes sintēzi; vairākos pētījumos šādas nevēlamās blakusparādības ir novērotas tikai atsevišķos retos gadījumos.

Merkaptopurīns

Metotreksāts paaugstina merkaptopurīna līmeni plazmā. Tādēļ, kombinējot metotreksātu un merkaptopurīnu, iespējams, ir jāpielāgo deva.

Protonu sūkņa inhibitori

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitoru, piemēram, omeprazola vai pantoprazola, lietošana var izraisīt mijiedarbību. Vienlaicīga metotreksāta un omeprazola lietošana aizkavē metotreksāta izvadīšanu caur nierēm. Lietojot kombinācijā ar pantoprazolu, par kavētu metabolīta 7-hidroksimetotreksāta izvadīšanu caur nierēm ziņots vienā gadījumā, kad novēroja mialģiju un drebuļus.

Teofilīns

Metotreksāts var samazināt teofilīna klīrensu; teofilīna līmenis organismā, to lietojot vienlaikus ar metotreksātu, ir jākontrolē.

Kofeīnu vai teofilīnu saturoši dzērieni

Metotreksāta terapijas laikā nedrīkst pārmērīgi lietot kofeīnu vai teofilīnu saturošus dzērienus (kafija, kofeīnu saturoši bezalkoholiskie dzērieni, melnā tēja).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija sievietēm

Metotreksāta terapijas laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība un ir jālieto efektīva kontracepcijas metode metotreksāta lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas reproduktīvā vecuma sievietes ir jāinformē par iedzimtu defektu risku saistībā ar metotreksātu un ir jāpārliecina, ka jāizslēdz grūtniecība, izmantojot attiecīgus pasākumus, piemēram, grūtniecības testu. Terapijas laikā grūtniecības testi ir jāatkārto tik bieži, cik klīniski nepieciešams (piemēram, pēc jebkura kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukuma). Sievietes reproduktīvā vecumā ir jāinformē par izsargāšanos no grūtniecības un grūtniecības plānošanu.

Kontracepcija vīriešiem

Nav zināms, vai metotreksāts izdalās spermā. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka metotreksāts ir genotoksisks, tāpēc nevar pilnībā izslēgt genotoksiskas ietekmes risku uz spermatozoīdiem. Ierobežotie klīniskie pierādījumi neliecina par iedzimtu defektu vai spontānā aborta paaugstinātu risku pēc mazu metotreksāta devu iedarbības (mazāk nekā 30 mg/nedēļā) uz vīriešiem. Dati par lielākām devām nav pietiekami, lai noteiktu iedzimtu defektu vai spontānā aborta risku pēc metotreksāta lietošanas vīriešiem.

Piesardzības nolūkos seksuāli aktīviem pacientiem vai viņu partnerēm ieteicams lietot efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc metotreksāta lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc metotreksāta lietošanas pārtraukšanas nedrīkst būt spermas donori.

Grūtniecība

Metotreksāts ir kontraindicēts grūtniecības laikā neonkoloģisku slimību ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja sievietei metotreksāta lietošanas laikā vai sešu mēnešu laikā pēc tam ir iestājusies grūtniecība, nepieciešama medicīniska konsultācija par iespējamo ar ārstēšanu saistīto kaitīgo ietekmi uz bērnu un jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi, lai pārliecinātos, ka augļa attīstība ir normāla.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta metotreksāta reproduktīvā toksicitāte, jo īpaši pirmajā grūtniecības trimestrī (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pierādīts, ka metotreksāts cilvēkiem ir teratogēns; ziņots, ka tas izraisa augļa nāvi, spontāno abortu un/vai iedzimtas anomālijas (piemēram, sejas un galvaskausa, sirds – asinsvadu sistēmas, centrālās nervu sistēmas un ekstremitāšu).

Metotreksātam piemīt spēcīga teratogēna ietekme uz cilvēkiem, un tā lietošana grūtniecības laikā paaugstina spontānā aborta, aizkavētas intrauterīnās augšanas un iedzimtu defektu risku.

- Ziņots, ka sievietēm, kuras ārstētas ar mazām metotreksāta devām (mazāk nekā 30 mg/nedēļā), spontānais aborts iestājās 42,5 % gadījumu, salīdzinot ar 22,5 % tās pašas slimības pacienšu, kuras tika ārstētas ar citām zālēm, nevis metotreksātu.

- Sievietēm, kuras grūtniecības laikā tika ārstētas ar mazām metotreksāta devām (mazāk nekā 30 mg/nedēļā), 6,6 % gadījumu bērns piedzima ar būtiskiem iedzimtiem defektiem, salīdzinot ar apmēram 4 % pacientēm ar tādu pašu slimību, kuras tika ārstētas ar citām zālēm, nevis metotreksātu.

Nav pieejami pietiekami dati par metotreksāta lietošanu grūtniecības laikā devās, kas pārsniedz 30 mg/nedēļā, bet paredzams, ka lielākas devas paaugstina spontānā aborta un iedzimtu defektu biežumu.

Ja metotreksāta lietošana tika pārtraukta pirms bērna ieņemšanas, ziņots par normālu grūtniecību.

Barošana ar krūti

Metotreksāts izdalās mātes pienā. Tā kā iespējamās būtiskas nevēlamas blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, Metex barošanas ar krūti laikā ir kontraindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms zāļu lietošanas un tās laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Metotreksāts ietekmē spermatogēnēzi un ovoģenēzi un var samazināt fertilitāti. Ziņots, ka metotreksāts cilvēkiem izraisa oligospermiju, menstruālā cikla traucējumus un amenoreju. Šķiet, ka vairumā gadījumu pēc terapijas pārtraukšanas šī ietekme ir atgriezeniska.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ārstēšanas laikā var novērot centrālās nervu sistēmas darbības traucējumu simptomus, piemēram, nogurumu un reiboni; Metex maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās metotreksāta nevēlamās blakusparādības ietver kaulu smadzeņu nomākumu, plaušu toksicitāti, hepatotoksicitāti, nieru toksicitāti, neirotoksicitāti, trombembolijas gadījumus, anafilaktisko šoku un Stīvensa-Džonsona sindromu.

Visbiežāk (ļoti bieži) novērotās metotreksāta nevēlamās blakusparādības ietver kuņģa-zarnu trakta traucējumus, piem., stomatītu, dispepsiju, sāpes vēderā, sliktu dūšu, ēstgribas zudumu un novirzes aknu funkciju testos, piem., paaugstināts ALAT, ASAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes līmenis. Citas bieži (bieži) sastopamās nevēlamās blakusparādības ir leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija, galvassāpes, nogurums, miegainība, pneimonija, intersticiāls alveolīts/pneimonīts, kas bieži ir saistīts ar eozinofiliju, mutes dobuma čūlas, caureja, eksantēma, eritēma un nieze.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Visbūtiskākās nevēlamās blakusparādības ir asinsrades sistēmas nomākums un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc to biežuma šādā secībā:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas

Retāk: faringīts.

Reti: infekcija (ieskaitot neaktīvas hroniskas infekcijas reaktivāciju), sepse, konjunktivīts.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Ļoti reti: limfoma (skatīt aprakstu tālāk).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija, anēmija trombopēnija.

Retāk: pancitopēnija.

Ļoti reti: agranulocitoze, smags kaulu smadzeņu nomākums, limfoproliferatīvi traucējumi (skatīt aprakstu tālāk).

Nav zināmi: eozinofilija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: alerģiskas reakcijas, anafilaktiskais šoks, hipogammaglobulinēmija.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: cukura diabēta parādīšanās.

Psihiskie traucējumi

Retāk: depresija, apjukums.

Reti: garstāvokļa izmaiņas.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, nogurums, miegainība.

Retāk: reibonis.

Ļoti reti: sāpes, muskuļu astēnija vai parestēzija/hipoestēzija, garšas izmaiņas (metāliska garša), krampji, meningisms, akūts aseptisks meningīts, paralīze.

Nav zināmi: encefalopātija/leikoencefalopātija.

Acu bojājumi

Reti: redzes traucējumi.

Ļoti reti: pavājināta redze, retinopātija.

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: perikardīts, izsvīdums perikardā, perikarda tamponāde.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti: hipotonija, trombembolijas gadījumi.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: pneimonija, intersticiāls alveolīts/pneimonīts, kas bieži saistīts ar eozinofīliju. Simptomi, kas norāda uz iespējami smagu plaušu bojājumu (intersticiāls pneimonīts), ir šādi: sauss, neproduktīvs klepus, elpas trūkums un drudzis.

Reti: plaušu fibroze, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija, elpas trūkums un bronhiālā astma, izsvīdums pleirā.

Nav zināmi: deguna asiņošana, plaušu alveolu asiņošana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: stomatīts, dispepsija, slikta dūša, ēstgribas zudums, sāpes vēderā.

Bieži: mutes čūlas, caureja.

Retāk: čūlas un asiņošana kuņģa-zarnu traktā, enterīts, vemšana, pankreatīts.

Reti: smaganu iekaisums.

Ļoti reti: hematēmēze, asiņošana, resnās zarnas toksiska paplašināšanās (*megacolon*).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ļoti bieži: novirzes aknu funkciju testos (paaugstināts ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmenis).

Retāk: aknu ciroze, fibroze un taukainā deģenerācija, albumīna līmeņa pazemināšanās serumā.

Reti: akūts hepatīts.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: eksantēma, eritēma, nieze.

Retāk: paaugstināta jutība pret gaismu, matu izkrišana, reimatisko mezgliņu skaita palielināšanās, ādas čūlas, herpes zoster, vaskulīts, herpes formas izsitumi uz ādas, nātrene.

Reti: pastiprināta pigmentācija, pinnes, petehijas, ekhimoze, alerģisks vaskulīts.

Ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), pastiprinātas pigmenta izmaiņas nagos, akūta paronīhija, furunkuloze, teleangiektāzija.

Nav zināmi: ādas lobīšanās/eksfoliatīvs dermatīts.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: artralģija, mialģija, osteoporoze.

Reti: stresa lūzums.

Nav zināmi: žokļa osteonekroze (sekundāri limfoproliferatīviem traucējumiem).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: urīnpūšļa iekaisums un čūlošana, nieru darbības traucējumi, urinēšanas traucējumi.

Reti: nieru mazspēja, oligūrija, anūrija, elektrolītu traucējumi.

Nav zināmi: proteīnūrija.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: maksts iekaisums un čūlošana.

Ļoti reti: libido zudums, impotence, ginekomastija, oligospermija, menstruāciju traucējumi, izdalījumi no maksts.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti: drudzis, traucēta brūču dzīšana.

Ļoti reti: vietējs bojājums injekcijas vietā (sterila abscesa veidošanās, lipodistrofija) pēc intramuskulāras vai subkutānas ievadīšanas.

Nav zināmi: astēnija, audu nekroze injekcijas vietā, tūska.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamu blakusparādību rašanās un smaguma pakāpe ir atkarīga no devas un lietošanas biežuma. Tomēr, tā kā smagas un nevēlamas blakusparādības var rasties, pat lietojot nelielas devas, ārstam regulāri, ar īsiem laika intervāliem jākontrolē pacientu veselības stāvoklis.

Limfoma/limfoproliferatīvi traucējumi: ziņots par atsevišķiem limfomas un citu limfoproliferatīvu traucējumu gadījumiem, kas, pārtraucot ārstēšanu ar metotreksātu, vairākos gadījumos mazinājās.

Metotreksāta subkutāna ievadīšana lokāli ir labi panesama. Novēroja tikai vieglas lokālas ādas reakcijas (piemēram, dedzinošu sajūtu, eritēmu, pietūkumu, krāsas pārmaiņas, niezi, stipru niezi, sāpes), kas samazinājās terapijas laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9 Pārdozēšana

a) Pārdozēšanas simptomi

Metotreksāta toksicitāte ietekmē galvenokārt asinsrades sistēmu.

b) Ārstēšana pārdozēšanas gadījumā

Kalcija folināts ir specifisks antidots metotreksāta izraisīto toksisko nevēlamo blakusparādību neitralizēšanai.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā vienas stundas laikā intravenozi vai intramuskulāri jāievada tāda kalcija folināta deva, kas ir vienāda ar metotreksāta pārdozēto devu vai lielāka par to; zāles jāturpina ievadīt, kamēr metotreksāta līmenis serumā ir zemāks par 10^{-7} mol/l.

Smagas pārdozēšanas gadījumā var būt nepieciešama hidratācija un urīna alkalizācija, lai novērstu metotreksāta un/vai tā metabolītu nogulsnešanos nieru kanāliņos. Ne hemodialīze, ne peritoneālā dialīze neuzlabo metotreksāta elimināciju. Ziņots, ka efektīvu metotreksāta klīrensu panāk ar akūtu, intermitējošu hemodialīzi, izmantojot augstas plūsmas dializatoru.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX03

Preteimatisma zāles hronisku, iekaisīgu reimatisku slimību un juvenīlā idiopātiskā artrīta poliartrītisku formu ārstēšanai. Imūnmodulējošs un preteikaisuma līdzeklis Krona slimības ārstēšanai.

Darbības mehānisms

Metotreksāts ir folskābes antagonists, kas pieder citotoksisku līdzekļu grupai, ko sauc par antimetabolītiem. Tas darbojas, konkurējot nomācot enzīmu dihidrofolāta reduktāzi, tādā veidā inhibējot DNA sintēzi. Vēl nav noskaidrots, vai metotreksāta efektivitāti, kontrolējot psoriāzes, psoriātiskā artrīta, hroniska poliartrīta un Krona slimības gaitu, nosaka tā preteikaisuma vai imūnsupresīvā iedarbība, un kādā mērā šo iedarbību veicina metotreksāta izraisītas ekstracelulārās adenoīna koncentrācijas palielināšanās iekaisuma vietās.

Starptautiskajās klīniskajās vadlīnijās metotreksāta lietošana norādīta kā otrā izvēles terapija pacientiem ar Krona slimību, kuriem ir pirmās izvēles imūnmodulējošo līdzekļu, piemēram, azatioprina (AZA) vai 6-merkaptopurīna (6-MP), nepanesamība vai nebija atbildes reakcijas uz terapiju ar tiem.

Pētījumos, kuros metotreksātu kumulatīvā devā izmantoja Krona slimības ārstēšanai, novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda iepriekš zināmajam drošuma profilam. Tādēļ, izmantojot metotreksātu Krona slimības, kā arī citu reimatisku un nereimatisku indikāciju ārstēšanai, jāievēro līdzīga piesardzība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas metotreksāts uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Lietojot nelielas devas (devas no 7,5 mg/m² līdz 80 mg/m² ķermeņa virsmas laukumam), vidējā biopieejamība ir aptuveni 70 %, taču ir iespējama ievērojama interindividuāla un intraindividuāla mainība (25–100 %). Maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 1 – 2 stundām.

Subkutānas injekcijas biopieejamība ir gandrīz 100 %.

Izkliede

Apmēram 50 % metotreksāta saistās ar seruma proteīniem. Izplatoties ķermeņa audos, aknās, nierēs un īpaši liesā, konstatētas lielas koncentrācijas poliglutamātu veidā, kas var saglabāties vairākas nedēļas vai mēnešus. Ievadot mazās devās, metotreksāts minimālā daudzumā nonāk cerebrospinālajā šķidrumā. Terminālais eliminācijas pusperiods vidēji ir 6 – 7 stundas, un tas var ievērojami atšķirties (3 – 17 stundas). Eliminācijas pusperiodu, pārsniedzot tā parasto ilgumu, var pagarināt līdz 4 reizēm pacientiem, kuriem ir trešā izkļiedes telpa (izsvīdums pleirā, ascīts).

Biotransformācija

Apmēram 10 % ievadītās metotreksāta devas metabolizējas aknās. Galvenais metabolīts ir 7-hidroksimetotreksāts.

Eliminācija

Metotreksāts tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā caur nierēm, glomerulārās filtrācijas un aktīvas sekrēcijas proksimālajos kanāliņos rezultātā.

Apmēram 5 – 20 % metotreksāta un 1 – 5 % 7-hidroksimetotreksāta tiek izvadīti ar žulti. Notiek izteikta enterohepātiska cirkulācija.

Nieru darbības traucējumu gadījumā eliminācija būtiski aizkavējas. Par eliminācijas traucējumiem, kas būtu saistīti ar aknu mazspēju, nav zināms.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka metotreksāts samazina auglību, ir embriotoksisks, fetotoksisks un teratogēns. Metotreksāts ir mutagēns *in vivo* un *in vitro*. Tā kā tradicionāli kancerogenitātes pētījumi nav veikti un dati no hroniskas toksicitātes pētījumiem grauzējiem ir pretrunīgi, metotreksāts **nav klasificējams** kā kancerogēns cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt pilnšļircēs ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma veids

Bezkrāsaina stikla pilnšļircēs (I klases), 1 ml, ar piestiprinātu injekciju adatu, iepakotas blisteros. Hlorbutilgumijas virzuļa aizbāžņi (I klases) un aizbāznī ievietoti polistirola stienīši, kas veido šļircēs virzuli

vai

Bezkrāsaina stikla pilnšļircēs (I klases), 1 ml, ar piestiprinātu injekciju adatu, iepakotas blisteros. Hlorbutilgumijas virzuļa aizbāžņi (I klases) un aizbāznī ievietoti polistirola stienīši, kas veido šļircēs virzuli un drošības sistēmu, lai novērstu adatas dūriena radītu ievainojumu un adatas atkārtotu lietošanu.

Iepakojuma lielumi

Pilnšļircēs ar 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml vai 0,60 ml šķiduma ir pieejamas iepakojumos pa 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 un 24 šļircēm ar piestiprinātu zemādas (s.c.) injekcijas adatu.

un

Pilnšļirces ar 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml vai 0,60 ml šķīduma ir pieejamas iepakojumos pa 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 un 24 šļircēm ar piestiprinātu zemādas (s.c.) injekcijas adatu ar drošības sistēmu.

un

Pilnšļirces ar 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml vai 0,60 ml šķīduma ir pieejamas kalendārajos iepakojumos pa 6 un 12 šļircēm ar piestiprinātu zemādas (s.c.) injekcijas adatu.

un

Pilnšļirces ar 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml vai 0,60 ml šķīduma ir pieejamas kalendārajos iepakojumos pa 6 un 12 šļircēm ar piestiprinātu zemādas (s.c.) injekcijas adatu ar drošības sistēmu.

Visi iepakojuma lielumi ir pieejami ar graduētām iedaļām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošanas un iznīcināšanas veidam jāatbilst vietējām prasībām attiecībā uz citu citotoksisku zāļu sagatavošanu un iznīcināšanu. Grūtnieces nedrīkst sagatavot un/vai ievadīt Metex.

Metotreksāts nedrīkst nonākt saskarē ar ādu vai gļotādu. Tādā gadījumā skartā vieta nekavējoties jāskalo ar lielu ūdens daudzumu.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Dažos reģionos pilnšļirces ar Metex 50 mg/ml šķīdumu injekcijām tirgū var būt pieejamas ar drošības sistēmu, lai novērstu adata dūriena radītu ievainojumu un adatas atkārtotu lietošanu.

Metex bez drošības sistēmas subkutānas lietošanas norādījumi

Piemērotākās vietas injekcijai ir:

- augšstilbi;
- vēders, izņemot apvidu ap nabu.

1. Notīriet izvēlēto injekcijas vietu un zonu ap to ar ziepēm un ūdeni vai dezinfekcijas līdzekli.
2. Noņemiet plastmasas aizsargvāciņu taisnā leņķī.
3. Izveidojiet ādas kroku, saudzīgi saspiežot injekcijas vietas apvidu.
4. Krokai jābūt saspiestai visu laiku, kamēr pēc injekcijas adata netiek izvilka no ādas.
5. Pilnībā ieduriet adatu ādā 90 grādu leņķī.
6. Lēni nospiediet virzuli un injicējiet šķidrumu zem ādas. Izvelciet adatu no ādas 90 grādu leņķī.

Metex ar drošības sistēmu subkutānas lietošanas norādījumi

Piemērotākās vietas injekcijai ir:

- augšstilbi;
- vēders, izņemot apvidu ap nabu.

1. Notīriet izvēlēto injekcijas vietu un zonu ap to ar ziepēm un ūdeni vai dezinfekcijas līdzekli.
2. Noņemiet plastmasas aizsargvāciņu taisnā leņķī.
3. Izveidojiet ādas kroku, saudzīgi saspiežot injekcijas vietas apvidu.
4. Krokai jābūt saspiestai visu laiku, kamēr pēc injekcijas adata netiek izvilka no ādas.

5. Pilnībā ieduriet adatu ādā 90 grādu leņķī.
6. Lēni nospiediet virzuli un injicējiet šķidrumu zem ādas. Izvelciet adatu no ādas 90 grādu leņķī.
7. Adata automātiski tiks ietverta aizsargvāciņā.

Piezīme. Aizsardzības sistēmu, kas darbojas, atbrīvojot aizsargvāciņu, var aktivizēt tikai, kad šļirce ir pilnībā iztukšota, nospiežot virzuli līdz galam uz leju.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

09-0408

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 6. oktobris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 2. oktobris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

16/09/2022