1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metex 50 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml tirpalo yra 50 mg metotreksato (metotreksato dinatrio druskos pavidalu).

Viename 0,15 ml užpildytame švirkšte yra 7,5 mg metotreksato.
Viename 0,20 ml užpildytame švirkšte yra 10 mg metotreksato.
Viename 0,25 ml užpildytame švirkšte yra 12,5 mg metotreksato.
Viename 0,30 ml užpildytame švirkšte yra 15 mg metotreksato.
Viename 0,35 ml užpildytame švirkšte yra 17,5 mg metotreksato.
Viename 0,40 ml užpildytame švirkšte yra 20 mg metotreksato.
Viename 0,45 ml užpildytame švirkšte yra 22,5 mg metotreksato
Viename 0,50 ml užpildytame švirkšte yra 25 mg metotreksato.
Viename 0,55 ml užpildytame švirkšte yra 27,5 mg metotreksato.
Viename 0,60 ml užpildytame švirkšte yra 30 mg metotreksato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.
Skaidrus, gelsvai rudas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Metex 50 mg/ml skirtas šių ligų gydymui:

- aktyvaus suaugusių pacientų reumatoidinio artrito;
- sunkaus, aktyvaus jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio poliartrito, kai atsakas į nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) buvo nepakankamas;
- sunkios, nesiduodančios gydymui, negalią sukeliančios suaugusių pacientų psoriazės, kuri nepakankamai reaguoja į kitus gydymo būdus, pvz., fototerapiją, PUVA ir retinoidus, taip pat sunkaus suaugusių pacientų psoriazinio artrito;
- lengvos arba vidutinio sunkumo Krono *(Crohn)* ligos monoterapijai arba vartojant kartu su kortikosteroidais suaugusiems pacientams, kurie nepakankamai reaguoja į gydymą tiopurinais arba jo netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Svarbus įspėjimas dėl Metex (metotreksato) dozės
Gydant reumatoidinį artritą, jaunatvinį idiopatinį poliartritą, psoriazę, psoriazinį artritą ir Krono ligą, Metex (metotreksatą) **būtina vartoti tik kartą per savaitę.** Per didelė Metex (metotreksato) dozė gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant mirtį. Labai atidžiai perskaitykite šį preparato charakteristikų santraukos skyrių.

Metotreksatą gali skirti tik gydytojai, turintys profesinės metotreksato vartojimo kompetencijos ir gerai suprantantys gydymo metotreksatu riziką. Vaistinį preparatą paprastai turi suleisti sveikatos priežiūros specialistai. Jei klinikinė situacija leidžia, gydantis gydytojas gali, tam tikrais atvejais, paskirti pacientui pačiam susileisti preparatą po oda. Pacientus būtina supažindinti ir išmokyti, kaip

tinkamai susileisti metotreksatą savarankiškai. Pirmoji Metex injekcija turi būti atliekama tiesiogiai prižiūrint medicinos specialistui. Metex švirkščiamas po oda **kartą per savaitę**.
Pacientą reikia aiškiai informuoti apie **kartą per savaitę** vartojimą. Patartina nustatyti tinkamą, fiksuotą savaitės dieną, kai bus švirkščiama.
Pacientams su trečia pasiskirstymo sritimi (ascitas, skystis pleuros ertmėje) metotreksato šalinimas yra sumažėjęs. Tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti toksinį poveikį ir mažinti dozę arba kai kuriais atvejais nutraukti metotreksato vartojimą (žr. 5.2 ir 4.4 skyrius).

Dozavimas suaugusiems pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu
Rekomenduojama pradinė dozė yra 7,5 mg metotreksato **kartą per savaitę**, švirkščiama po oda. Priklausomai nuo individualaus ligos aktyvumo ir paciento toleravimo, pradinę dozę galima laipsniškai didinti po 2,5 mg per savaitę. Paprastai negalima viršyti 25 mg savaitės dozės. Tačiau vartojant daugiau kaip 20 mg per savaitę, labai padidėja toksinis poveikis, ypač kaulų čiulpų veiklos slopinimas. Atsako į gydymą galima tikėtis maždaug po 4 – 8 savaičių. Pasiekus reikiamą gydymo rezultatą, dozę reikia pamažu mažinti iki mažiausios galimos veiksmingos palaikomosios dozės.

Dozavimas jaunesniems kaip 16 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems jaunatviniu (juveniliniu) idiopatiniu poliartritu
Rekomenduojama dozė yra 10–15 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP), vartojama **kartą per savaitę** skiriant injekciją po oda. Atsparumo gydymui atvejais savaitės dozę galimą padidinti iki 20 mg/m² kūno paviršiaus ploto, vartojama **kartą per savaitę**. Tačiau, padidinus dozę, reikia stebėti dažniau. Pacientus, sergančius jaunatviniu idiopatiniu artritu (JIA), visada reikia nusiųsti pas reumatologijos specialistą, gydantį vaikus ir paauglius.

Nerekomenduojama vartoti < 3 metų amžiaus vaikams, nes duomenų apie vartojimo saugumą ir veiksmingumą šiai populiacijai nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze ir psoriaziniu artritu
Likus vienai savaitei iki gydymo rekomenduojama parenteraliai skirti 5 – 10 mg bandomąją dozę, kad būtų nustatytos idiosinkrazinės nepageidaujamos reakcijos. Rekomenduojama pradinė dozė yra 7,5 mg metotreksato **kartą per savaitę**, švirkščiama po oda. Dozę reikia pamažu didinti, tačiau dozė negali viršyti 25 mg metotreksato per savaitę. Vartojant daugiau kaip 20 mg per savaitę, labai padidėja toksinis poveikis, ypač kaulų čiulpų veiklos slopinimas. Paprastai atsako į gydymą galima tikėtis maždaug po 2 – 6 savaičių. Pasiekus reikiamą gydymo rezultatą, dozę reikia pamažu mažinti iki mažiausios galimos veiksmingos palaikomosios dozės.

Dozavimas pacientams, sergantiems Krono liga
- Gydymo pradžia:
  25 mg kartą per savaitę leisti po oda.
  Atsako į gydymą galima tikėtis apytiksliai po 8-12 savaičių.
- Palaikomasis gydymas:
  15 mg kartą per savaitę leisti po oda.

Vartojimo vaikų populiacijoje patirties nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti šioje populiacijoje Krono ligai gydyti Metex.

Didžiausia savaitinė dozė
Dozę reikia didinti tiek, kiek reikia, bet paprastai negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 25 mg savaitės dozės. Retais išskirtiniais atvejais gali būti kliniškai pateisinama didesnė dozė, tačiau negalima viršyti maksimalios 30 mg per savaitę metotreksato dozės, nes labai padidėja toksinis poveikis.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kuriems nustatytas inkstų veiklos sutrikimas, Metex reikia vartoti atsargiai. Dozę reikia koreguoti taip:

kreatinino klirensas (ml/min.)	Dozė
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metex vartoti negalima

Žr. 4.3 skyrių.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Metotreksatą reikia skirti labai atsargiai (jei iš viso reikia) pacientams, kuriems nustatyta ryški esama ar buvusi kepenų liga, ypač jei ją sukėlė alkoholio vartojimas. Jei bilirubino yra > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksato vartoti negalima.

Visos kontraindikacijos išvardytos 4.3 skyriuje.

Senyviems pacientams
Pagyvenusiems pacientams dėl su amžiumi mažėjančios kepenų bei inkstų veiklos ir mažėjančių folatų atsargų gali reikėti mažinti dozę.

Vartojimas pacientams su trečia pasiskirstymo sritimi (pleuros efuzijos, ascitas)
Kadangi pacientams su trečia pasiskirstymo sritimi metotreksato pusinės eliminacijos trukmė gali pailgėti iki 4 kartų palyginti su įprasta trukme, kai kuriais atvejais metotreksato vartojimą gali reikėti nutraukti (žr. 5.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojimo metodas
Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
Metex švirkščiamas po oda. Švirkštimo po oda instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

Visą gydymo trukmę nustato gydytojas.

Pastaba:
Jei pereinama nuo vartojimo per burną prie vartojimo parenteraliai, dėl kintamo metotreksato biologinio pasisavinimo po vartojimo per burną gali reikėti sumažinti dozę.

Remiantis esamomis gydymo rekomendacijomis gali reikėti papildomai skirti folio rūgšties.

4.3 Kontraindikacijos

Metex vartoti negalima šiais atvejais:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai,
- sunkus kepenų nepakankamumas (žr. 4.2 skyrių),
- piktnaudžiavimas alkoholiu,
- sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas nesiekia 30 ml/min., žr. 4.2 ir 4.4 skyrius),
- anksčiau nustatytos kraujo diskrazijos, pvz., kaulų čiulpų hipoplazija, leukopenija, trombocitopenija arba ryški anemija,
- sunkios, ūminės arba lėtinės infekcijos, pvz., tuberkuliozė, ŽIV arba kiti imunodeficito sindromai,
- burnos ertmės opos ir nustatyta aktyvi virškinimo trakto opinė liga,
- nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių),
- tuo pat metu atliekamas skiepijimas gyvosiomis vakcinomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientus reikia aiškiai informuoti, kad gydymą reikia taikyti **kartą per savaitę**, o ne kiekvieną dieną. Pacientus, kuriems taikomas gydymas, reikia tinkamai stebėti, kad būtų galima aptikti ir kiek galima greičiau įvertinti galimo toksinio poveikio arba nepageidaujamų reakcijų požymius. Todėl metotreksatą turi švirkšti arba švirkštimą prižiūrėti tik gydytojas, kurio žinios ir patirtis apima gydymo

antimetabolitais taikymą. Dėl sunkių ar net mirtinų toksinių reakcijų galimybės gydytojas turi visapusiškai informuoti pacientą apie susijusią riziką ir rekomenduojamas saugumo priemones.

Rekomenduojami tyrimai ir saugumo priemonės

Prieš pradedant arba tęsiant metotreksato vartojimą po pertraukos
Bendras kraujo tyrimas su leukocitų formule ir trombocitų skaičiumi, kepenų fermentų aktyvumo, bilirubino kiekio, albumino kiekio serume tyrimais, krūtinės rentgenograma ir inkstų veiklos tyrimais. Jei kliniškai indikuojama, patikrinkite, ar nėra tuberkuliozės ir hepatito.

Gydymo laikotarpiu
Toliau aprašyti tyrimai turi būti atliekami per pirmąsias dvi savaites kas savaitę, vėliau kas dvi savaites iki kito mėnesio; po to, priklausomai nuo leukocitų kiekio ir paciento stabilumo, ne mažiau kaip vieną kartą per mėnesį per ateinančius šešis mėnesius ir ne mažiau kaip kas tris mėnesius po to.
Taip pat reikėtų apsvarstyti, kad gali reikėti stebėti dažniau, kai didinama dozė. Ypač senyvo amžiaus pacientai dėl ankstyvų toksiškumo požymių turėtų būti stebimi dažniau.

1. Burnos ir ryklės tyrimas, įvertinant gleivinės pakitimus.

2. Bendras kraujo tyrimas su leukocitų formule ir trombocitų skaičiumi. Metotreksato sukeliamas hemopoezės slopinimas gali pasireikšti staiga ir vartojant aiškiai saugias dozes. Ryškus baltųjų ląstelių ar trombocitų skaičiaus sumažėjimas rodo būtinybę nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą. Pacientams reikia nurodyti pranešti apie visus požymius ir simptomus, galinčius rodyti infekciją. Pacientus, kurie tuo pat metu vartoja hematotoksinius vaistinius preparatus (pvz., leflunomidą), reikia atidžiai stebėti, atliekant bendrą kraujo (įskaitant trombocitus) tyrimą.

3. Kepenų funkcijos tyrimai. Jei yra nuolatinių arba reikšmingų kepenų funkcijos tyrimų, kitų neinvazinių kepenų fibrozės tyrimų arba kepenų biopsijos rezultatų pakitimų, gydymo pradėti negalima arba jį reikia nutraukti.

   Laikinas transaminazių aktyvumo padidėjimas, du ar tris kartus viršijantis viršutinę normos ribą, nustatytas 13 % – 20 % pacientų. Nuolatinis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir (arba) albumino koncentracijos serume sumažėjimas gali rodyti sunkų toksinį poveikį kepenims. Jei esant nuolatiniam kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui, reikia apsvarstyti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą.

   Prieš histologinius pokyčius, fibrozę ir rečiau kepenų cirozę gali nebūti normos neatitinkančių kepenų funkcijos tyrimų rezultatų. Kai kuriais cirozės atvejais transaminazių kiekis buvo normalus. Todėl, be kepenų funkcijos tyrimų, reikia apsvarstyti ir neinvazinius diagnostikos metodus kepenų būklei stebėti. Dėl kepenų biopsijos turėtų būti sprendžiama individualiai, atsižvelgiant į paciento gretutines ligas, ligos istoriją ir su biopsija susijusią riziką. Toksinio poveikio kepenims rizikos veiksniai yra nesaikingas ankstesnis alkoholio vartojimas, nuolatinis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, ankščiau nustatyta kepenų liga, šeimoje nustatyti paveldimos kepenų ligos atvejai, cukrinis diabetas, nutukimas ir ankstesnis hepatotoksinių vaistinių preparatų vartojimas bei ilgalaikis metotreksato vartojimas.

   Gydymo metotreksatu laikotarpiu negalima skirti papildomų hepatotoksinių vaistinių preparatų, *išskyrus neabejotinai būtinus atvejus*. Reikia nutraukti alkoholio vartojimą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Atidžiau kepenų fermentų aktyvumą reikia stebėti pacientams, pat metu vartojantiems papildomus hepatotoksinius vaistinius preparatus.

   Pacientus, sergančius nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu, gydyti reikia atsargiau, nes vartojant metotreksatą pavieniais atvejais pasireiškia kepenų cirozė, nesant transaminazių aktyvumo padidėjimui.

4. Inkstų veiklą reikia stebėti atliekant inkstų veiklos tyrimus ir šlapimo analizę (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).
Kadangi metotreksatas šalinamas per inkstus, esant inkstų nepakankamumui, reikia tikėtis padidėjusios koncentracijos serume, kuri gali sukelti sunkius nepageidaujamus reiškinius.
Jei inkstų veikla gali būti susilpnėjusi (pvz., pagyvenusių pacientų), stebėti reikia dažniau. Tai ypač taikytina, kai tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai veikiantys metotreksato šalinimą, sukelialiantys inkstų pažeidimą (pvz., nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo) arba galintys trikdyti kraujo gamybą. Dehidracija taip pat gali sustiprinti metotreksato toksinį poveikį.

5. Kvėpavimo sistemos įvertinimas: plaučių veiklos sutrikimo simptomų įvertinimas ir, jei reikia, plaučių veiklos tyrimas. Plaučių pažeidimą būtina skubiai diagnozuoti; metotreksato vartojimą reikia nutraukti. Plaučių veiklos sutrikimo simptomai (ypač sausas, neproduktyvus kosulys) arba nespecifinis pneumonitas, pasireiškiantis metotreksato vartojimo laikotarpiu, gali rodyti potencialiai pavojingą pakitimą ir gali reikėti nutraukti gydymą bei atlikti išsamius tyrimus. Gali pasireikšti ūminis arba lėtinis intersticinis pneumonitas, dažnai susijęs su kraujo eozinofilija; nustatyta mirties atvejų. Nors klinikiniai duomenys skiriasi, tačiau tipiniam pacientui, kuriam atsirado metotreksato sukelta plaučių liga, pasireiškia karščiavimas, kosulys, dusulys, hipoksemija ir infiltratas krūtinės rentgenogramoje; reikia įsitikinti, kad nėra infekcijos. Metotreksato sukeliamos plaučių ligos ne visada visiškai praeina. Šio pobūdžio pakitimai gali atsirasti vartojant visas dozes.
Be to, metotreksato vartojant pagal reumatologines ir susijusias indikacijas gauta pranešimų apie plaučių alveolinę hemoragiją. Šis reiškinys taip pat gali būti susijęs su vaskulitu ir kitomis gretutinėmis ligomis. Įtarus plaučių alveolinę hemoragiją turi būti apgalvoti neatidėliotini tyrimai diagnozei patvirtinti.

6. Metotreksatas dėl savo poveikio imuninei sistemai gali pabloginti atsako į skiepijimą rezultatus ir turėti įtakos imunologinių tyrimų rezultatams. Taip pat ypatingą dėmesį reikia skirti esant neaktyvioms, lėtinėms infekcijoms (pvz., juosiančiajai pūslelinei *(herpes zoster)*, tuberkuliozei, hepatitui B arba C), nes jos gali tapti aktyviomis. Gydymo metotreksatu laikotarpiu negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis.

Pacientams, vartojantiems mažas metotreksato dozes, gali pasireikšti piktybinės limfomos; tokiu atveju gydymą reikia nutraukti. Jei nėra limfomos spontaniškos regresijos požymių, reikia pradėti gydymą citotoksiniais preparatais.

Tuo pat metu vartojant folatų antagonistus, pvz., trimetoprimą ir sulfametoksazolą, retais atvejais nustatyta ūminė megaloblastinė pancitopenija.

<u>Jautrumas šviesai</u>
Pastebėta, kad kai kuriems metotreksatą vartojantiems asmenims padidėjo jautrumas šviesai, pasireiškiantis sustiprėjusia nudegimo nuo saulės reakcija (žr. 4.8 skyrių). Reikia vengti intensyvios saulės šviesos ar ultravioletinių (UV) spindulių poveikio, nebent tai būtina medicininiais tikslais. Pacientai turi naudoti tinkamas apsaugos nuo saulės priemones, kad apsisaugotų nuo intensyvios saulės šviesos.

Taikant gydymą metotreksatu, gali pakartotinai atsirasti spinduliuotės sukeltas dermatitas ir nudegimas (vėlyvoji reakcija). UV spinduliuotė ir kartu vartojamas metotreksatas gali pasunkinti psoriazinius pakitimus.

Pacientams su trečia pasiskirstymo sritimi (ascitas, skystis pleuros ertmėje) metotreksato šalinimas yra sumažėjęs. Reikia ypač atidžiai stebėti, ar tokiems pacientams nepasireiškia toksinis poveikis ir ar nereikia mažinti dozės arba kai kuriais atvejais nutraukti metotreksato vartojimo. Prieš pradedant gydymą metotreksatu reikia pašalinti skystį pleuros ertmėje ir ascitą (žr. 5.2 skyrių).

Viduriavimas ir opinis stomatitas gali būti dėl toksinio poveikio, todėl tokiu atveju reikia nutraukti gydymą, kitaip gali pasireikšti hemoraginis enteritas ir mirtis dėl žarnyno perforacijos.

Vitaminų preparatai arba kiti preparatai, kurių sudėtyje yra folio rūgšties, folino rūgšties arba jų darinių, gali sumažinti metotreksato veiksmingumą.

Gydant psoriazę, metotreksatas turi būti vartojamas tik gydant sunkią, gydymui nepasiduodančią, negalią sukeliančią psoriazę, kurios atsakas į kitokį gydymą buvo nepakankamas, tačiau tik patvirtinus diagnozę biopsija ir (arba) po dermatologo konsultacijos.

Metotreksatu gydomiems onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams nustatyta encefalopatija ir (arba) leukoencefalopatija; negalima atmesti šių būklių atsiradimo galimybės vartojant metotreksatą ne onkologinėms ligoms gydyti.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)
Gauta pranešimų apie metotreksatu, daugiausia kartu su kitais imunosupresantais, gydomų pacientų progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus. PDL gali sukelti mirtį, ir į tai reikia atsižvelgti atliekant diferencinę diagnostiką pacientams, kurių imuninė sistema susilpnėjusi ir kuriems pasireiškia nauji arba sunkėjantys neurologiniai simptomai.

Vaisingumas ir reprodukcija

Vaisingumas
Gauta pranešimų apie tai, kad žmonėms metotreksatas sukelia oligospermiją, menstruacijų ciklo sutrikimus ir amenorėją, kurie pasireiškia gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpiu ir neilgą laiką nutraukus gydymą, taip pat kenkia vaisingumui, nes sukelia neigiamą poveikį spermatozoidų ir kiaušialąsčių gamybai vaisto vartojimo laikotarpiu; nutraukus gydymą, šie reiškiniai išnyksta.

Teratogeniškumas – Pavojus reprodukcinei sistemai
Metotreksatas sukelia toksinį poveikį žmogaus embrionui, persileidimus ir apsigimimus. Todėl su vaisingo amžiaus pacientėmis reikėtų aptarti galimą vaistinio preparato poveikio reprodukcinei sistemai, persileidimų ir apsigimimų riziką (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradedant vartoti Metex, turi būti patvirtinta, kad pacientė ne nėščia. Jeigu gydomos lytiškai subrendusios moterys, gydymo laikotarpiu ir bent šešis mėnesius po gydymo turi būti naudojamos veiksmingos kontracepcijos priemonės. Patarimai dėl kontracepcijos vyrams pateikti 4.6 skyriuje.

Natris
Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Vaikų populiacija
Nerekomenduojama vartoti < 3 metų amžiaus vaikams, nes duomenų apie vartojimo saugumą ir veiksmingumą šiai populiacijai nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Diazoto oksidas
Vartojamas diazoto oksidas sustiprina metotreksato poveikį folatų metabolizmui, dėl to pasireiškia stipresnis toksinis poveikis, kaip antai stipri nenumatyta mielosupresija ir stomatitas. Nors šį poveikį galima susilpninti vartojant kalcio folinatą, reikia vengti diazoto oksidą ir metotreksatą vartoti tuo pat metu.

Alkoholis, hepatotoksiniai vaistiniai preparatai, hematotoksiniai vaistiniai preparatai
Metotreksato hepatotoksinio poveikio galimybę padidina reguliarus alkoholio vartojimas ir kitų hepatotoksinių vaistinių preparatų vartojimas tuo pat metu (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kurie tuo pat metu vartoja kitus hepatotoksinius vaistinius preparatus (pvz., leflunomidą), reikia ypač atidžiai stebėti. Į tai reikia atsižvelgti ir pacientams, kurie tuo pat metu vartoja hematotoksinius vaistinius preparatus (pvz., leflunomidą, azatiopriną, retinoidus, sulfasalaziną). Vartojant leflunomidą kartu su metotreksatu, gali dažniau pasireikšti pancitopenija ir toksinis poveikis kepenims.

Vartojant metotreksatą kartu su retinoidais, pvz., acitretinu ar etretinatu, gali padidėti toksinio poveikio kepenims pavojus.

Per burną vartojami antibiotikai
Per burną vartojami antibiotikai, pvz., tetraciklinai, chloramfenikolis ir neabsorbuojamieji plataus veikimo spektro antibiotikai, gali trikdyti enterohepatinę cirkuliaciją, slopindami žarnyno florą arba bakterijų metabolizmą.

Antibiotikai
Antibiotikai, pvz., penicilinai, glikopeptidai, sulfonamidai, ciprofloksacinas ir cefalotinas, tam tikrais atvejais gali mažinti metotreksato inkstų klirensą, todėl gali padidėti metotreksato koncentracija serume ir tuo pat metu gali pasireikšti hematologinis toksinis poveikis ir toksinis poveikis skrandžiui ir žarnynui.

Vaistiniai preparatai, pasižymintys dideliu jungimusi prie plazmos baltymų
Metotreksatas jungiasi prie plazmos baltymų, jį gali išstumti kiti prie baltymų besijungiantys vaistiniai preparatai, pvz., salicilatai, hipoglikeminiai preparatai, diuretikai, sulfonamidai, difenilhidantoinai, tetraciklinai, chloramfenikolis ir p-aminobenzenkarboksirūgštis, taip pat rūgščių dariniai, vartojami kaip vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Todėl vartojant kartu, gali padidėti toksinis poveikis.

Probenecidas, silpnos organinės rūgštys, pirazolai ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
Probenecidas, silpnos organinės rūgštys, pvz., kilpiniai diuretikai, ir pirazolai (fenilbutazonas) gali mažinti metotreksato šalinimą ir didesnė koncentracija serume gali sukelti didesnį hematologinį toksinį poveikį. Toksinis poveikis gali padidėti ir tada, kai kartu vartojamos mažos metotreksato dozės ir nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo arba salicilatai.

Vaistiniai preparatai, sukeliantys nepageidaujamas reakcijas kaulų čiulpuose
Vartojant vaistinius preparatus, kurie gali sukelti nepageidaujamas reakcijas kaulų čiulpuose (pvz., sulfonamidus, trimetoprimą ir sulfametoksazolą, chloramfenikolį, pirimetaminą), reikia atkreipti dėmesį į ryškaus kraujo gamybos sutrikimo galimybę. Kartu vartojant metamizolo ir metotreksato, gali sustiprėti hematotoksinis metotreksato poveikis, ypač senyviems pacientams. Todėl reikia vengti šių vaistinių preparatų vartoti kartu.

Vaistiniai preparatai, sukeliantys folatų trūkumą
Tuo pat metu vartojant vaistinius preparatus, kurie sukelia folatų trūkumą (pvz., sulfonamidus, trimetoprimą ir sulfametoksazolą), gali padidėti metotreksato toksinis poveikis. Todėl patartina ypatingą dėmesį skirti esamam folio rūgšties trūkumui.

Preparatai, kurių sudėtyje yra folio rūgšties arba folino rūgšties
Vitaminų preparatai arba kiti preparatai, kurių sudėtyje yra folio rūgšties, folino rūgšties arba jų darinių, gali sumažinti metotreksato veiksmingumą.

Kiti vaistiniai preparatai nuo reumato
Vartojant Metex kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo reumato (pvz., aukso junginiais, penicilaminu, hidroksichlorokvinu, sulfasalazinu, azatioprinu), paprastai toksinio poveikio padidėjimo nenumatoma.

Ciklosporinas
Ciklosporinas gali sustiprinti metotreksato veiksmingumą ir toksinį poveikį. Yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Be to, yra biologinis tikėtinumas per didelio imuniteto slopinimo ir su tuo susijusių komplikacijų.

Sulfasalazinas
Nors vartojant kartu metotreksatą ir sulfasalaziną, gali padidėti metotreksato veiksmingumas ir dėl folio rūgšties sintezės slopinimo dalyvaujant sulfasalazinui gali padaugėti nepageidaujamų reiškinių, tokie nepageidaujami reiškiniai nustatyti tik retais individualiais atvejais atliekant kelis tyrimus.

Merkaptopurinas
Metotreksatas didina merkaptopurino kiekį plazmoje. Todėl vartojant kartu metotreksatą ir merkaptopuriną gali reikėti koreguoti dozę.

Protonų siurblio inhibitoriai
Tuo pat metu vartojant protonų siurblio inhibitorius, pvz., omeprazolą ar pantoprazolą, gali pasireikšti preparatų sąveika. Vartojant kartu metotreksatą ir omeprazolą, metotreksato šalinimas per inkstus buvo lėtesnis. Vartojant kartu su pantoprazolu, vienu atveju nustatytas slopinamas metabolito 7-hidroksimetotreksato šalinimas per inkstus su mialgija ir drebuliu.

Teofilinas
Metotreksatas gali mažinti teofilino klirensą; vartojant kartu su metotreksatu reikia stebėti teofilino koncentraciją.

Gėrimai, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino
Gydymo metotreksatu laikotarpiu reikia vengti vartoti didelius kiekius gėrimų, kurių sudėtyje yra kofeino arba teofilino (kavos, gaiviųjų gėrimų, kuriuose yra kofeino, juodosios arbatos).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir moterų kontracepcija
Gydymo metotreksatu laikotarpiu moterims negalima pastoti ir jos privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metotreksatu laikotarpiu ir bent 6 mėnesius užbaigus gydymą (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradedant gydymą, vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos apie apsigimimų, siejamų su metotreksato vartojimu, riziką ir naudojant atitinkamas priemones, pvz., nėštumo testą, turi būti atmesta esamo nėštumo galimybė. Gydymo laikotarpiu, esant tam tikroms klinikinėms indikacijoms (pvz., tam tikrą laiką nenaudojus kontracepcijos priemonių), nėštumo tyrimus reikėtų pakartoti. Vaisingo amžiaus pacientės turi būti konsultuojamos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Vyrų kontracepcija
Nežinoma, ar metotreksatas išsiskiria į spermą. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad metotreksatas yra genotoksiškas, taigi genotoksinio poveikio spermatozoidams galimybės negalima visiškai atmesti. Negausūs klinikinių tyrimų duomenys nerodo padidėjusios apsigimimų ar persileidimo rizikos, kai tėvas vartoja metotreksatą nedidelėmis dozes (mažiau nei 30 mg per savaitę). Nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti apsigimimų ar persileidimo riziką, kai tėvas vartoja metotreksatą didesnėmis dozėmis.
Atsargumo sumetimais lytiškai aktyviems pacientams ar jų partnerėms vyriškos lyties paciento gydymo laikotarpiu ir bent 3 mėnesius po gydymo metotreksatu nutraukimo rekomenduojama naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Gydymo laikotarpiu ir bent 3 mėnesius po gydymo metotreksatu nutraukimo vyrai neturėtų būti spermos donorais.

Nėštumas
Metotreksato negalima vartoti nėštumo metu, esant neonkologinėms indikacijoms (žr. 4.3 skyrių). Jeigu gydymo metotreksatu laikotarpiu ir praėjus iki šešių mėnesių po gydymo moteris pastotų, gydytojai turėtų informuoti ją apie gydymo šiuo vaistu žalingo poveikio vaikui riziką ir atlikti tyrimą ultragarsu, siekiant įsitikinti, kad vaisius vystosi normaliai.
Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad metotreksatas turi toksinį poveikį reprodukcijai, ypač pirmąjį trimestrą (žr. 5.3 skyrių). Nustatyta, kad metotreksatas teratogeniškas žmonėms; gauta pranešimų apie metotreksato sukeltos vaisiaus žūties, persileidimo ir (arba) apsigimimų (pvz., galvos kranofacialinės dalies, širdies ir kraujagyslių sistemos, centrinės nervų sistemos ir su galūnėmis susijusių apsigimimų) atvejus.
Metotreksatas yra stiprus žmogaus teratogenas, kuris, jeigu vartojamas nėštumo laikotarpiu, didina spontaninių abortų, vaisiaus augimo gimdoje sulėtėjimo ir apsigimimų riziką.

- Spontaninis abortas nustatytas 42,5 proc. nėščiųjų, kurios vartojo metotreksatą nedidelėmis dozėmis (mažiau nei 30 mg per savaitę) ir 22,5 proc. ta pačia liga sergančių pacientų, kurios buvo gydomos ne metotreksatu, o kitais vaistais.

- Sunkūs apsigimimai buvo nustatyti 6,6 proc. gyvagimių, gimusių moterims, kurios nėštumo laikotarpiu vartojo metotreksatą nedidelėmis dozėmis (mažiau nei 30 mg per savaitę), ir maždaug 4 proc. gyvagimių, gimusių ta pačia liga sergančioms pacientėms, kurios buvo gydomos ne metotreksatu, o kitais vaistais.

Duomenų, susijusių su metotreksato vartojimu nėštumo laikotarpiu didesnėmis nei 30 mg per savaitę dozėmis, nepakanka, bet manoma, kad spontaninių abortų ir apsigimimų atvejų skaičius turėtų būti didesnis.
Gydymą metotreksatu nutraukus iki pastojant, pacienčių nėštumas buvo sklandus.

Žindymas
Metotreksatas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Dėl galimos sunkių nepageidaujamų reakcijų rizikos žindomiems kūdikiams Metex vartoti žindymo metu negalima (žr. 4.3 skyrių). Todėl prieš gydymą ir viso gydymo laikotarpiu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas
Metotreksatas sukelia neigiamą poveikį spermatozoidų ir kiaušialąsčių gamybai ir gali sumažinti vaisingumą. Gauta pranešimų, kad žmonėms metotreksatas sukelia oligospermiją, menstruacinio ciklo sutrikimus ir amenorėją. Atrodo, kad dauguma atvejų nutraukus gydymą, metotreksato sukeltas poveikis yra grįžtamas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymo metu gali pasireikšti poveikio centrinei nervų sistemai simptomai, pvz., nuovargis ir svaigulys, Metex gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios metotreksato sukeliamos nepageidaujamos reakcijos yra kaulų čiulpų slopinimas, toksinis poveikis plaučiams, toksinis poveikis kepenims, toksinis poveikis inkstams, neurotoksinis poveikis, tromboemboliniai reiškiniai, anafilaksinis šokas ir Stivenso-Džonsono sindromas.

Dažniausiai nustatomos (labai dažnos) nepageidaujamos metotreksato sukeliamos reakcijos yra virškinimo trakto sutrikimai, pvz., stomatitas, dispepsija, pilvo skausmas, pykinimas, apetito praradimas ir kepenų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai, pvz., padidėjęs ALT, AST, bilirubino, šarminės fosfatazės kiekis. Kitos dažnai nustatomos (dažnos) nepageidaujamos reakcijos yra leukopenija, anemija, trombocitopenija, galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas, plaučių uždegimas, intersticinis alveolitas ir (arba) pneumonitas, dažnai susijęs su eozinofilija, burnos opos, viduriavimas, egzantema, eritema ir niežėjimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Svarbiausi nepageidaujami reiškiniai yra hemopoezės slopinimas ir virškinimo trakto sutrikimai.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Infekcijos ir infestacijos
Nedažnas: faringitas.
Retas: infekcija (įskaitant neaktyvios lėtinės infekcijos suaktyvėjimą), sepsis, konjunktyvitas.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)
Labai retas: limfoma (žr. „Aprašymas“ toliau).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Dažnas: leukopenija, anemija, trombocitopenija.
Nedažnas: pancitopenija.
Labai retas: agranulocitozė, sunki kaulų čiulpų veiklos slopinimo eiga, limfoproliferaciniai sutrikimai (žr. „Aprašymas“ toliau).
Dažnis nežinomas: eozinofilija.

Imuninės sistemos sutrikimai
Retas: alerginės reakcijos, anafilaksinis šokas, hipogamaglobulinemija.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai
Nedažnas: cukrinio diabeto išryškėjimas.

Psichikos sutrikimai
Nedažnas: depresija, sumišimas.
Retas: nuotaikos svyravimai.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažnas: galvos skausmas, nuovargis, mieguistumas.
Nedažnas: svaigulys.
Labai retas: skausmas, raumenų astenija arba parestezija/hipestezija, skonio pojūčio pakitimai (metalo skonis), traukuliai, meningizmas, ūminis aseptinis meningitas, paralyžius.
Dažnis nežinomas: encefalopatija ir (arba) leukoencefalopatija.

Akių sutrikimai
Retas: regos sutrikimai.
Labai retas: susilpnėjęs regėjimas, retinopatija.

Širdies sutrikimai
Retas: perikarditas, skysčio sankaupa perikarde, širdies tamponada.

Kraujagyslių sutrikimai
Retas: hipotenzija, tromboembolijos reiškiniai.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai
Dažnas: plaučių uždegimas, intersticinis alveolitas ir (arba) pneumonitas, dažnai susijęs su eozinofilija. Simptomai, rodantys galimą sunkų plaučių pažeidimą (instersticinį pneumonitą): sausas, neproduktyvus kosulys, dusulys ir karščiavimas.
Retas: plaučių fibrozė, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, dusulys ir astma, skystis pleuros ertmėje.
Dažnis nežinomas: epistaksė, plaučių alveolinė hemoragija.

Virškinimo trakto sutrikimai
Labai dažnas: stomatitas, dispepsija, pykinimas, apetito praradimas, pilvo skausmas.
Dažnas: burnos opos, viduriavimas.
Nedažnas: virškinimo trakto opos ir kraujavimas, enteritas, vėmimas, pankreatitas.
Retas: gingivitas.
Labai retas: hematemezė, hematorėja, toksinė didelė gaubtinė žarna.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai (žr. 4.4 skyrių)
Labai dažnas: kepenų funkcijos tyrimų rezultatų pakitimai (padidėjęs ALT, AST, šarminės fosfatazės ir bilirubino kiekis).
Nedažnas: kepenų cirozė, fibrozė ir riebalinė kepenų degeneracija, albumino kiekio sumažėjimas serume.
Retas: ūminis hepatitas.
Labai retas: kepenų nepakankamumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Dažnas: egzantema, eritema, niežėjimas.
Nedažnas: jautrumo šviesai reakcijos, plaukų slinkimas, padidėjęs reumatinių mazgelių skaičius, odos opa, juostinė pūslelinė *(herpes zoster)*, vaskulitas, pūslelinės tipo odos bėrimas, dilgėlinė.
Retas: padidėjusi pigmentacija, aknė, petechijos,ekchimozė, alerginis vaskulitas.
Labai retas: Stivenso-Džonsono *(Stevens-Johnson)* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (Lajelio (*Lyell*) sindromas), padidėję nagų pigmentacijos pakitimai, ūminė paronichija, furunkuliozė, telangiektazija.
Dažnis nežinomas: odos lupimasis/eksfoliacinis dermatitas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Nedažnas: artralgija, mialgija, osteoporozė.
Retas: lūžis dėl įtampos.
Dažnis nežinomas: žandikaulio osteonekrozė (sukelta limfoproliferacinių sutrikimų).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Nedažnas: šlapimo pūslės uždegimas ir opėjimas, inkstų veiklos sutrikimas, sutrikęs šlapinimasis.
Retas: inkstų nepakankamumas, oligurija, anurija, elektrolitų sutrikimai.
Dažnis nežinomas: proteinurija.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai
Nedažnas: makšties uždegimas ir opėjimas.
Labai retas: libido išnykimas, impotencija, ginekomastija, oligospermija, sutrikęs menstruacijų ciklas, išskyros iš makšties.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Retas: karščiavimas, žaizdų gijimo sutrikimas.
Labai retas: vietiniai pažeidimai (sterilaus absceso susiformavimas, lipodistrofija) injekcijos vietoje sušvirkštus į raumenis arba po oda.
Dažnis nežinomas: astenija, nekrozė injekcijos vietoje, edema.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas ir sunkumas priklauso nuo dozės ir vartojimo dažnio. Tačiau kadangi sunkūs nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti net vartojant mažas dozes, būtina, kad gydytojas reguliariai ir dažnai stebėtų pacientus.

Limfoma (limfoproliferaciniai sutrikimai) – gauta pranešimų apie pavienius limfomos ir kitų limfoproliferacinių sutrikimų atvejus, kurių skaičius, nutraukus gydymą metotreksatu, sumažėjo.

Metotreksato vartojimas po oda vietiškai toleruojamas gerai. Nustatytos tik lengvos vietinės odos reakcijos (tokios kaip deginimo pojūtis, eritema, patinimas, spalvos pakitimas, niežėjimas, sunkus niežėjimas, skausmas), kurios gydymo metu mažėjo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje https://vvkt.lrv.lt/lt/ nurodytais būdais.

4.9 Perdozavimas

a) Perdozavimo simptomai
Metotreksato toksinis poveikis daugiausiai turi įtakos hemopoezei.

b) Gydymo priemonės perdozavus
Kalcio folinatas yra specifinis priešnuodis, skirtas metotreksato nepageidaujamam toksiniam poveikiui neutralizuoti.

Netyčia perdozavus, per vieną valandą į veną arba į raumenis reikia sušvirkšti kalcio folinato dozę, prilygstančią arba didesnę už provokuojančią metotreksato dozę, šią dozę reikia skirti tol, kol metotreksato kiekis serume bus mažesnis nei 10^{-7} mol/l.

Labai perdozavus, gali reikėti taikyti hidraciją ir šlapimo šarminimą, kad būtų išvengta metotreksato ir (arba) jo metabolitų nuosėdų atsiradimo inkstų kanalėliuose. Nenustatyta, kad hemodializė arba peritoninė dializė gerintų metotreksato šalinimą. Veiksmingas metotreksato klirensas nustatytas taikant skubią hemodializę, naudojant didelio srauto dializatorių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX03
Vaistinis preparatas nuo reumato, skirtas lėtinėms, uždegiminėms reumatinėms ligoms ir jaunatvinio idiopatinio artrito poliartritinėms formoms gydyti. Imunomoduliuojantis ir priešuždegiminis preparatas Krono ligai gydyti.

Veikimo mechanizmas

Metotreksatas yra folio rūgšties antagonistas, priklausantis citotoksinių preparatų, vadinamų antimetabolitais, klasei. Preparatas konkurencijos būdu slopina fermento dihidrofolato reduktazę ir taip slopina DNR sintezę. Dar nėra visiškai aišku, ar metotreksato veiksmingumą gydant psoriazę, psoriazinį artritą, lėtinį poliartritą ir Krono ligą lemia priešuždegiminis ar imunosupresinis poveikis ir kiek šį poveikį sąlygoja metotreksato sukeliamas neląstelinės adenozino koncentracijos didėjimas uždegimo vietose.

Tarptautinės klinikinės gairės nurodo, kad metotreksatas vartojamas kaip antrojo pasirinkimo vaistinis preparatas Krono ligai gydyti pacientams, kurie netoleruoja pirmojo pasirinkimo imunomoduliuojančių preparatų, tokių kaip azatioprinas (AZA) arba 6-merkaptopurinas (6-MP), arba gydymas jais buvo nesėkmingas.

Tyrimų, kuriuose buvo vartojamas metotreksatas kumuliacinėmis dozėmis Krono ligai gydyti, metu nustatyti nepageidaujami reiškiniai nesiskyrė nuo jau žinomų saugumo duomenų. Todėl metotreksatu gydant Krono ligą, reikia imtis panašių atsargumo priemonių, kaip ir vartojant metotreksatą pagal kitas reumatines ir nereumatines indikacijas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vartojimo per burną metotreksatas absorbuojamas iš virškinimo trakto. Jei vartojamos mažos dozės (nuo 7,5 mg/m² iki 80 mg/m² kūno paviršiaus ploto), vidutinis biologinis pasisavinimas yra maždaug 70 %, bet galimi žymūs tarp skirtingų ir tų pačių pacientų duomenų nukrypimai (25 % – 100 %). Maksimali koncentracija serume susidaro praėjus 1 – 2 valandoms po vartojimo.

Biologinis pasisavinimas sušvirkštus po oda sudaro beveik 100 %.

Pasiskirstymas

Maždaug 50 % metotreksato jungiasi su serumo baltymais. Po pasiskirstymo kūno audiniuose kepenyse, inkstuose ir ypač blužnyje, aptinkamos didelės preparato koncentracijos poliglutamatų forma, kurios gali išlikti savaites ar mėnesius. Vartojant mažomis dozėmis, į cerebrospinalinį skystį patenka minimalūs metotreksato kiekiai. Galutinė pusinės eliminacijos trukmė yra vidutiniškai 6 – 7 val. ir labai svyruoja (3 – 17 val.). Pacientams su trečia pasiskirstymo sritimi (skysčiu pleuros ertmėje, ascitu) pusinės eliminacijos trukmė gali pailgėti iki 4 kartų palyginti su įprasta trukme.

Biotransformacija

Maždaug 10 % sušvirkštos metotreksato dozės metabolizuojama kepenyse. Pagrindinis metabolitas yra 7-hidroksimetotreksatas.

Eliminacija

Šalinimas, daugiausia nepakitusia forma, vyksta visų pirma inkstuose vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai proksimaliniame kanalėlyje.
Maždaug 5 – 20 % metotreksato ir 1 – 5 % 7-hidroksimetotreksato pašalinama su tulžimi. Vyksta ryški enterohepatinė cirkuliacija.

Esant inkstų veiklos nepakankamumui, šalinimas yra daug lėtesnis. Sutrikusio šalinimo dėl kepenų nepakankamumo nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad metotreksatas mažina vaisingumą, turi toksinį poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi, taip pat turi teratogeninį poveikį. Metotreksatas yra mutageniškas *in vivo* ir *in vitro*. Kadangi tradicinių kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, o su graužikais atliktų lėtinio toksinio poveikio tyrimų duomenys yra prieštaringi, kancerogeniškumo žmonėms požiūriu metotreksatas laikomas **neklasifikuojamu.**

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Talpyklės pobūdis
Bespalvio stiklo (I tipo) 1 ml talpos užpildyti švirkštai su įtaisyta injekcine adata, supakuoti į lizdines plokšteles. Chlorobutilo gumos (I tipo) stūmoklio kamščiai ir į kamštį įvesti polistireno koteliai sudaro švirkšto stūmoklį.

arba

Bespalvio stiklo (I tipo) 1 ml talpos užpildyti švirkštai su įtaisyta injekcine adata, supakuoti į lizdines plokšteles. Chlorobutilo gumos (I tipo) stūmoklio kamščiai, į kamštį įvesti polistireno koteliai ir saugumo sistema, skirta apsaugoti nuo sužalojimo įsidūrus adata ir nuo pakartotinio adatos naudojimo, sudaro švirkšto stūmoklį.

Pakuočių dydžiai
Užpildyti švirkštai, kuriuose yra 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 arba 0,60 ml tirpalo, tiekiami pakuotėse su 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 ir 24 švirkštais su įtaisytomis poodinės injekcijos adatomis.

ir

Užpildyti švirkštai, kuriuose yra 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 arba 0,60 ml tirpalo, tiekiami pakuotėse su 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 ir 24 švirkštais su įtaisytomis poodinės injekcijos adatomis su saugumo sistema.

ir

Užpildyti švirkštai, kuriuose yra 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 arba 0,60 ml tirpalo, tiekiami kalendorinėse pakuotėse su 6 ir 12 švirkštų su įtaisytomis poodinės injekcijos adatomis.

ir

Užpildyti švirkštai, kuriuose yra 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 arba 0,60 ml tirpalo, tiekiami kalendorinėse pakuotėse su 6 ir 12 švirkštų su įtaisytomis poodinės injekcijos adatomis su saugumo sistema.

Visų dydžių pakuotės tiekiamos su gradavimo padalomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistinio preparato ruošimas ir tvarkymas turi atitikti visiems citotoksiniams preparatams taikomus vietinius reikalavimus. Nėščioms sveikatos priežiūros specialistėms ruošti ir (arba) švirkšti Metex negalima.

Metotreksato neturi patekti ant odos paviršiaus ar gleivinės. Jei pateko, tą vietą reikia nedelsiant nuplauti gausiu vandens kiekiu.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Kai kuriose srityse Metex gali būti parduodamas su saugumo sistema, skirta apsaugoti nuo sužalojimo įsidūrus adata ir nuo pakartotinio adatos naudojimo.

Metex be saugumo sistemos leidimo po oda instrukcijos
Geriausios vietos švirkštimui yra:
- viršutinė šlaunų dalis,
- pilvas, išskyrus sritį aplink bambą.

1. Nuvalykite pasirinktą injekcijos vietą ir sritį aplink ją muilu ir vandeniu arba dezinfekantu.
2. Nutraukite apsauginį dangtelį.
3. Suimkite odą į raukšlę švelniai suspausdami injekcijos vietą.
4. Odos raukšlę laikykite suimtą tol, kol ištrauksite adatą iš odos atlikus injekciją.
5. Įsmeikite adatą į odą 90 laipsnių kampu.
6. Lėtai stumkite stūmoklį žemyn ir suleiskite tirpalą po oda. Ištraukite švirkštą iš odos tuo pačiu 90 laipsnių kampu tiesia kryptimi.

Metex su saugumo sistema leidimo po oda instrukcijos
Geriausios vietos švirkštimui yra:
- viršutinė šlaunų dalis,
- pilvas, išskyrus sritį aplink bambą.

1. Nuvalykite pasirinktą injekcijos ir sritį aplink ją muilu ir vandeniu arba dezinfekantu.
2. Nutraukite apsauginį dangtelį.
3. Suimkite odą į raukšlę švelniai suspausdami injekcijos vietą.
4. Odos raukšlę laikykite suimtą tol, kol ištrauksite adatą iš odos atlikus injekciją.
5. Įsmeikite adatą į odą 90 laipsnių kampu.
6. Lėtai stumkite stūmoklį žemyn ir suleiskite tirpalą po oda. Ištraukite švirkštą iš odos tuo pačiu 90 laipsnių kampu tiesia kryptimi.
7. Apsauginis dangtelis automatiškai apgaubs adatą.

Pastaba: apsauginę sistemą, paleidžiamą atleidus apsauginį dangtelį, galima aktyvuoti tik tuomet, kai švirkštas yra visiškai ištuštintas stumiant stūmoklį žemyn iki pat galo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Užpildytas švirkštas su įtaisyta adata

(0,15 ml), N1 - LT/1/09/1515/051	(0,4 ml), N1 - LT/1/09/1515/076
(0,15 ml), N4 - LT/1/09/1515/052	(0,4 ml), N4 - LT/1/09/1515/077
(0,15 ml), N5 - LT/1/09/1515/131	(0,4 ml), N5 - LT/1/09/1515/146

(0,15 ml), N6 - LT/1/09/1515/053
(0,15 ml), N10 - LT/1/09/1515/132
(0,15 ml), N11 - LT/1/09/1515/133
(0,15 ml), N12 - LT/1/09/1515/054
(0,15 ml), N24 - LT/1/09/1515/055
(0,15 ml), N6- LT/1/09/1515/241(kalendorinė pakuotė)
(0,15 ml), N12 -LT/1/09/1515/242(kalendorinė pakuotė)
(0,2 ml), N1 - LT/1/09/1515/056
(0,2 ml), N4 - LT/1/09/1515/057
(0,2 ml), N5 - LT/1/09/1515/134
(0,2 ml), N6 - LT/1/09/1515/058
(0,2 ml), N10 - LT/1/09/1515/135
(0,2 ml), N11 - LT/1/09/1515/136
(0,2 ml), N12 - LT/1/09/1515/059
(0,2 ml), N24 - LT/1/09/1515/060
(0,2 ml), N6 - LT/1/09/1515/243(kalendorinė pakuotė)
(0,2 ml), N12 - LT/1/09/1515/244(kalendorinė pakuotė)
(0,25 ml), N1 - LT/1/09/1515/061
(0,25 ml), N4 - LT/1/09/1515/062
(0,25 ml), N5 - LT/1/09/1515/137
(0,25 ml), N6 - LT/1/09/1515/063
(0,25 ml), N10 - LT/1/09/1515/138
(0,25 ml), N11 - LT/1/09/1515/139
(0,25 ml), N12 - LT/1/09/1515/064
(0,25ml), N24 - LT/1/09/1515/065
(0,25 ml), N6 - LT/1/09/1515/245(kalendorinė pakuotė)
(0,25 ml), N12 - LT/1/09/1515/246(kalendorinė pakuotė)
(0,3 ml), N1 - LT/1/09/1515/066
(0,3 ml), N4 - LT/1/09/1515/067
(0,3 ml), N5 - LT/1/09/1515/140
(0,3 ml), N6 - LT/1/09/1515/068
(0,3 ml), N10 - LT/1/09/1515/141
(0,3 ml), N11 - LT/1/09/1515/142
(0,3 ml), N12 - LT/1/09/1515/069
(0,3 ml), N24 - LT/1/09/1515/070
(0,3 ml), N6 - LT/1/09/1515/247(kalendorinė pakuotė)
(0,3 ml), N12 - LT/1/09/1515/248(kalendorinė pakuotė)
(0,35 ml), N1 - LT/1/09/1515/071
(0,35 ml), N4 - LT/1/09/1515/072
(0,35 ml), N5 - LT/1/09/1515/143
(0,35 ml), N6 - LT/1/09/1515/073
(0,35 ml), N10 - LT/1/09/1515/144
(0,35 ml), N11 - LT/1/09/1515/145
(0,35 ml), N12 - LT/1/09/1515/074
(0,35 ml), N24 - LT/1/09/1515/075
(0,35 ml), N6 - LT/1/09/1515/249(kalendorinė pakuotė)
(0,35 ml), N12 - LT/1/09/1515/250(kalendorinė pakuotė)
(0,4 ml), N6 - LT/1/09/1515/078
(0,4 ml), N10 - LT/1/09/1515/147
(0,4 ml), N11 - LT/1/09/1515/148
(0,4 ml), N12 - LT/1/09/1515/079
(0,4 ml), N24 - LT/1/09/1515/080
(0,4 ml), N6 - LT/1/09/1515/251(kalendorinė pakuotė)
(0,4 ml), N12 - LT/1/09/1515/252(kalendorinė pakuotė)
(0,45 ml), N1 - LT/1/09/1515/081
(0,45 ml), N4 - LT/1/09/1515/082
(0,45 ml), N5 - LT/1/09/1515/149
(0,45 ml), N6 - LT/1/09/1515/083
(0,45 ml), N10 - LT/1/09/1515/150
(0,45 ml), N11 - LT/1/09/1515/151
(0,45 ml), N12 - LT/1/09/1515/084
(0,45 ml), N24 - LT/1/09/1515/085
(0,45 ml), N6 - LT/1/09/1515/253(kalendorinė pakuotė)
(0,45 ml), N12 - LT/1/09/1515/254(kalendorinė pakuotė)
(0,5 ml), N1 - LT/1/09/1515/086
(0,5 ml), N4 - LT/1/09/1515/087
(0,5 ml), N5 - LT/1/09/1515/152
(0,5 ml), N6 - LT/1/09/1515/088
(0,5 ml), N10 - LT/1/09/1515/153
(0,5 ml), N11 - LT/1/09/1515/154
(0,5 ml), N12 - LT/1/09/1515/089
(0,5 ml), N24 - LT/1/09/1515/090
(0,5 ml), N6 - LT/1/09/1515/255(kalendorinė pakuotė)
(0,5 ml), N12 - LT/1/09/1515/256(kalendorinė pakuotė)
(0,55 ml), N1 - LT/1/09/1515/091
(0,55 ml), N4 - LT/1/09/1515/092
(0,55 ml), N5 - LT/1/09/1515/155
(0,55 ml), N6 - LT/1/09/1515/093
(0,55 ml), N10 - LT/1/09/1515/156
(0,55 ml), N11 - LT/1/09/1515/157
(0,55 ml), N12 - LT/1/09/1515/094
(0,55 ml), N24 - LT/1/09/1515/095
(0,55 ml), N6 - LT/1/09/1515/257(kalendorinė pakuotė)
(0,55 ml), N12 - LT/1/09/1515/258(kalendorinė pakuotė)
(0,6 ml), N1 - LT/1/09/1515/096
(0,6 ml), N4 - LT/1/09/1515/097
(0,6 ml), N5 - LT/1/09/1515/158
(0,6 ml), N6 - LT/1/09/1515/098
(0,6 ml), N10 - LT/1/09/1515/159
(0,6 ml), N11 - LT/1/09/1515/160
(0,6 ml), N12 - LT/1/09/1515/099
(0,6 ml), N24 - LT/1/09/1515/100
(0,6 ml), N6 - LT/1/09/1515/259(kalendorinė pakuotė)
(0,6 ml), N12 - LT/1/09/1515/260(kalendorinė pakuotė)

Užpildytas švirkštas su įtaisyta adata su saugumo sistema

(0,15 ml), N1 - LT/1/09/1515/161
(0,15 ml), N4 - LT/1/09/1515/162
(0,15 ml), N5 - LT/1/09/1515/163
(0,15 ml), N6 - LT/1/09/1515/164
(0,15 ml), N10 - LT/1/09/1515/165
(0,15 ml), N11 - LT/1/09/1515/166
(0,15 ml), N12 - LT/1/09/1515/167
(0,15 ml), N24 - LT/1/09/1515/168
(0,15 ml), N6- LT/1/09/1515/261(kalendorinė pakuotė)
(0,15 ml), N12 -LT/1/09/1515/262(kalendorinė pakuotė)
(0,2 ml), N1 - LT/1/09/1515/169
(0,2 ml), N4 - LT/1/09/1515/170
(0,2 ml), N5 - LT/1/09/1515/171
(0,2 ml), N6 - LT/1/09/1515/172
(0,2 ml), N10 - LT/1/09/1515/173
(0,2 ml), N11 - LT/1/09/1515/174
(0,2 ml), N12 - LT/1/09/1515/175
(0,2 ml), N24 - LT/1/09/1515/176
(0,2 ml), N6- LT/1/09/1515/263(kalendorinė pakuotė)
(0,2 ml), N12 -LT/1/09/1515/264(kalendorinė pakuotė)
(0,25 ml), N1 - LT/1/09/1515/177
(0,25 ml), N4 - LT/1/09/1515/178
(0,25 ml), N5 - LT/1/09/1515/179
(0,25 ml), N6 - LT/1/09/1515/180
(0,25 ml), N10 - LT/1/09/1515/181
(0,25 ml), N11 - LT/1/09/1515/182
(0,25 ml), N12 - LT/1/09/1515/183
(0,25ml), N24 - LT/1/09/1515/184
(0,25 ml), N6- LT/1/09/1515/265(kalendorinė pakuotė)
(0,25 ml), N12 -LT/1/09/1515/266(kalendorinė pakuotė)
(0,3 ml), N1 - LT/1/09/1515/185
(0,3 ml), N4 - LT/1/09/1515/186
(0,3 ml), N5 - LT/1/09/1515/187
(0,3 ml), N6 - LT/1/09/1515/188
(0,3 ml), N10 - LT/1/09/1515/189
(0,3 ml), N11 - LT/1/09/1515/190
(0,3 ml), N12 - LT/1/09/1515/191
(0,3 ml), N24 - LT/1/09/1515/192
(0,3 ml), N6- LT/1/09/1515/267(kalendorinė pakuotė)
(0,3 ml), N12 -LT/1/09/1515/268(kalendorinė pakuotė)
(0,35 ml), N1 - LT/1/09/1515/193
(0,35 ml), N4 - LT/1/09/1515/194
(0,35 ml), N5 - LT/1/09/1515/195
(0,35 ml), N6 - LT/1/09/1515/196
(0,35 ml), N10 - LT/1/09/1515/197
(0,35 ml), N11 - LT/1/09/1515/198
(0,35 ml), N12 - LT/1/09/1515/199
(0,4 ml), N1 - LT/1/09/1515/201
(0,4 ml), N4 - LT/1/09/1515/202
(0,4 ml), N5 - LT/1/09/1515/203
(0,4 ml), N6 - LT/1/09/1515/204
(0,4 ml), N10 - LT/1/09/1515/205
(0,4 ml), N11 - LT/1/09/1515/206
(0,4 ml), N12 - LT/1/09/1515/207
(0,4 ml), N24 - LT/1/09/1515/208
(0,4 ml), N6- LT/1/09/1515/271(kalendorinė pakuotė)
(0,4 ml), N12 -LT/1/09/1515/272(kalendorinė pakuotė)
(0,45 ml), N1 - LT/1/09/1515/209
(0,45 ml), N4 - LT/1/09/1515/210
(0,45 ml), N5 - LT/1/09/1515/211
(0,45 ml), N6 - LT/1/09/1515/212
(0,45 ml), N10 - LT/1/09/1515/213
(0,45 ml), N11 - LT/1/09/1515/214
(0,45 ml), N12 - LT/1/09/1515/215
(0,45 ml), N24 - LT/1/09/1515/216
(0,45 ml), N6- LT/1/09/1515/273(kalendorinė pakuotė)
(0,45 ml), N12 -LT/1/09/1515/274(kalendorinė pakuotė)
(0,5 ml), N1 - LT/1/09/1515/217
(0,5 ml), N4 - LT/1/09/1515/218
(0,5 ml), N5 - LT/1/09/1515/219
(0,5 ml), N6 - LT/1/09/1515/220
(0,5 ml), N10 - LT/1/09/1515/221
(0,5 ml), N11 - LT/1/09/1515/222
(0,5 ml), N12 - LT/1/09/1515/223
(0,5 ml), N24 - LT/1/09/1515/224
(0,5 ml), N6- LT/1/09/1515/275(kalendorinė pakuotė)
(0,5 ml), N12 -LT/1/09/1515/276(kalendorinė pakuotė)
(0,55 ml), N1 - LT/1/09/1515/225
(0,55 ml), N4 - LT/1/09/1515/226
(0,55 ml), N5 - LT/1/09/1515/227
(0,55 ml), N6 - LT/1/09/1515/228
(0,55 ml), N10 - LT/1/09/1515/229
(0,55 ml), N11 - LT/1/09/1515/230
(0,55 ml), N12 - LT/1/09/1515/231
(0,55 ml), N24 - LT/1/09/1515/232
(0,55 ml), N6- LT/1/09/1515/277(kalendorinė pakuotė)
(0,55 ml), N12 -LT/1/09/1515/278(kalendorinė pakuotė)
(0,6 ml), N1 - LT/1/09/1515/233
(0,6 ml), N4 - LT/1/09/1515/234
(0,6 ml), N5 - LT/1/09/1515/235
(0,6 ml), N6 - LT/1/09/1515/236
(0,6 ml), N10 - LT/1/09/1515/237
(0,6 ml), N11 - LT/1/09/1515/238
(0,6 ml), N12 - LT/1/09/1515/239

(0,35 ml), N24 - LT/1/09/1515/200
(0,35 ml), N6- LT/1/09/1515/269(kalendorinė pakuotė)
(0,35 ml), N12 -LT/1/09/1515/270(kalendorinė pakuotė)

(0,6 ml), N24 - LT/1/09/1515/240
(0,6 ml), N6- LT/1/09/1515/279(kalendorinė pakuotė)
(0,6 ml), N12 -LT/1/09/1515/280(kalendorinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. balandžio 6 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. rugsėjo 19 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt