

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Ebewe 20 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg metotreksata (v obliki 21,94 mg dinatrijevega metotreksata).

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,375 ml raztopine za injiciranje vsebuje 7,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,625 ml raztopine za injiciranje vsebuje 12,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,75 ml raztopine za injiciranje vsebuje 15 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,875 ml raztopine za injiciranje vsebuje 17,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1,125 ml raztopine za injiciranje vsebuje 22,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1,25 ml raztopine za injiciranje vsebuje 25 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1,375 ml raztopine za injiciranje vsebuje 27,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 30 mg metotreksata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,18 mmol/ml natrija (4,13 mg/ml natrija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra rumenkasta raztopina za injiciranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Aktivni revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih.
- Poliartikularne oblike resnega, aktivnega juvenilnega idiopatičnega artritisa, kjer zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ne zadošča.
- Hujše oblike psoriaze, zlasti tiste, ki jih ne moremo uspešno zdraviti s konvencionalnim zdravljenjem, kot so fototerapija, PUVA (psoralen in UVA), retinoidi, in hujši psoriatični artritis pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pomembno opozorilo v zvezi z odmerjanjem metotreksata:

Metotreksat se sme za zdravljenje revmatskih obolenj ali kožnih bolezni uporabljati samo enkrat tedensko.

Neppravilno odmerjanje metotreksata lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s smrtnim izidom. Zato je zelo pomembno, da to poglavje Povzetka glavnih značilnosti zdravila preberete zelo natančno.

Zdravilo Metotreksat Ebewe smejo predpisovati le zdravniki, seznanjeni s številnimi lastnostmi zdravila in njegovim mehanizmom delovanja. Zdravilo Metotreksat Ebewe se daje enkrat tedensko. Bolniku je treba izrecno povedati, da se zdravilo Metotreksat Ebewe aplicira **samo enkrat na teden**. Priporočljivo je, da se določi en dan v tednu kot "dan za prejetje injekcije".

Odmerek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom

Priporočeni začetni odmerek znaša 7,5 mg metotreksata enkrat tedensko, ki ga apliciramo subkutano, intramuskularno ali intravensko. Glede na aktivnost bolezni pri posamezniku ter na bolnikovo prenašanje zdravila se lahko odmerek postopoma povišuje. V splošnem ne smemo preseči tedenskega odmerka 25 mg. Odmerki, višji od 20 mg/teden, lahko izzovejo znatno večjo toksičnost, zlasti zaviranje delovanja kostnega mozga. Odziv na zdravljenje pričakujemo po 4–8 tednih. Po dosegu zelenih terapevtskih rezultatov odmerek postopoma zmanjšujemo do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerek pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, s poliartikularnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa

Priporočeni odmerek znaša 10–15 mg/m² telesne površine/teden. V primeru neodzivanja na priporočeni odmerek se lahko tedenski odmerek poviša do 20 mg/m² telesne površine/teden. Pri povišanju odmerka je treba pogosteje opravljati nadzor bolnika.

Zaradi nezadostnih podatkov o intravenski uporabi zdravila Metotreksat Ebewe pri otrocih in mladostnikih je pri njih parenteralna uporaba omejena le na subkutano in intramuskularno injiciranje. Bolnike z juvenilnim idiopatičnim artritisom je treba napotiti v zdravstvene ustanove, specializirane za zdravljenje otrok oziroma mladostnikov.

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Metotreksat Ebewe pri otrocih, mlajših od 3 let, ni priporočljiva.

Odmerek pri bolnikih s hujšo obliko psoriaze ali psoriatičnega artritisa

En teden pred pričetkom zdravljenja je priporočljiva parenteralna aplikacija poskusnega odmerka, ki znaša 5–10 mg, da preverimo morebitne idiosinkratične neželene učinke. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata enkrat tedensko, ki se daje subkutano, intramuskularno ali intravensko.

Odmerek se postopoma lahko povečuje, a v splošnem ne sme preseči tedenskega odmerka 25 mg metotreksata. Odmerki, višji od 20 mg/teden, lahko izzovejo znatno večjo toksičnost, zlasti zaviranje delovanja kostnega mozga. Odziv na zdravljenje na splošno pričakujemo po okoli 2–6 tednih. Po dosegu zelenih terapevtskih rezultatov odmerek postopoma zmanjšujemo do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerek povečamo, kolikor je potrebno, vendar v splošnem ne sme preseči največjega priporočenega tedenskega odmerka, ki znaša 25 mg. Izjemoma je lahko v redkih primerih klinično upravičen večji odmerek, vendar ne sme presegati največjega tedenskega odmerka metotreksata, ki znaša 30 mg, saj toksičnost znatno naraste.

Okvara ledvične in jetrne funkcije

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zdravilo Metotreksat Ebewe uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi, kot sledi:

Kreatininski očistek (ml/min)	% odmerka, ki ga je potrebno aplicirati
> 50	100 %
20–50	50 %
< 20	zdravila Metotreksat Ebewe se ne sme uporabiti

Pri bolnikih s hudo sedanjo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če je ta posledica uživanja alkohola, uporabljamo metotreksat posebej previdno ali pa ga sploh ne uporabljamo. Če je vrednost bilirubina > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), je metotreksat kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri starejših bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšane jetrne in ledvične funkcije ter zaradi znižanih zalog folata pri višji starosti bolnika.

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

Ker je lahko pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve razpolovni čas metotreksata do štirikrat daljši od normalne vrednosti, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali v nekaterih primerih zdravljenje z metotreksatom ustaviti (glejte poglavji 5.2. in 4.4).

Trajanje in način uporabe:

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.

Zdravilo Metotreksat Ebewe raztopina za injiciranje lahko injiciramo intramuskularno, intravensko ali subkutano (pri otrocih in mladostnikih le subkutano ali intramuskularno).

Pri odraslih izvedemo intravensko aplikacijo v obliki bolusne injekcije.

Prosimo glejte tudi poglavje 6.6.

O celotnem trajanju zdravljenja se odloči zdravnik.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati.

Uporablja se lahko le bistra raztopina, v kateri praktično ni vidnih delcev.

Izogibati se je potrebno vsakršnemu stiku metotreksata s kožo ali sluznicami! V primeru kontaminacije je prizadeto območje potrebno spirati z obilno količino vode! Glejte poglavje 6.6.

Revmatoidni artritis, juvenilni idiopatični artritis, hujše oblike luskavice ali psoriatičnega artritisa zahtevajo dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Metotreksat Ebewe.

Revmatoidni artritis

Odziv zdravljenja pri revmatoidnem artritisu pričakujemo po 4–8 tednih. Po prekinitvi zdravljenja se simptomi lahko povrnejo.

Hujše oblike psoriaze in psoriatičnega artritisa

Odziv na zdravljenje na splošno pričakujemo po 2–6 tednih. Glede na klinično sliko in spremembe v laboratorijskih parametrih se zdravljenje nadaljuje ali prekine.

Opomba:

Če se peroralno dajanje zdravila zamenja s parenteralnim, je morda potrebno zmanjšati odmerek, ker se biološka uporabnost metotreksata po peroralni in parenteralni poti uporabe razlikuje.

V skladu s trenutnimi smernicami zdravljenja je treba razmisliti o nadomeščanju folne ali folinske kisline.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Metotreksat Ebewe je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na metotreksat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda okvara jetrne funkcije, ko znaša vrednost bilirubina > 5 mg/dl ($85,5 \mu\text{mol/l}$) (glejte poglavje 4.2);
- zloraba alkohola;
- huda okvara ledvične funkcije (kreatininski očistek < 20 ml/min ali količina serumskega kreatinina nad 2 mg/dl, glejte poglavje 4.2 in 4.4);
- obstoječe krvne diskrazije, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali huda anemija;
- imunska pomanjkljivost;
- resne akutne ali kronične okužbe kot sta tuberkuloza in HIV;
- stomatitis, razjede v ustni votlini in znana aktivna ulkusna bolezen želodca ali črevesja;

- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6);
- sočasno cepljenje z živim cepivom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnik mora biti jasno obveščen, da sme prejeti zdravilo **enkrat tedensko** in ne vsak dan. Nepravilna uporaba metotreksata lahko povzroči resne, tudi smrtne neželene učinke. Zdravstveno osebje in bolnike je treba o tem natančno poučiti.

Zlasti pri starejših bolnikih so **pri nenamerni dnevni aplikaciji** tedenskega odmerka poročali o smrtnih izidih.

Zaradi morebitnega toksičnega učinka na jetra bolnik med zdravljenjem z metotreksatom ne sme prejemati drugih hepatotoksičnih zdravil, *razen če je nujno potrebno*, alkohola pa ne sme uživati oziroma ga mora čim bolj omejiti (glejte poglavje 4.5).

Delovanje ledvic

V prisotnosti dejavnikov tveganja, kot je – tudi mejno – okvarjeno delovanje ledvic, sočasno dajanje nesteroidnih antiflogistikov ni priporočljivo (obstaja možnost povečane toksičnosti).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic mora zdravljenje z metotreksatom zaradi zapoznelega izločanja metotreksata potekati zelo previdno in z zmanjšanimi odmerki (glejte poglavje 4.2).

Ker se metotreksat izloča pretežno prek ledvic, je pri bolnikih z ledvično okvaro pričakovati povečane koncentracije, kar lahko povzroči resne neželene učinke, kot so okvara delovanja ledvic in celo ledvična odpoved. V povezavi z dajanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o hudih neželenih učinkih, vključno s smrtjo.

V času zdravljenja z metotreksatom se lahko poslabša delovanje ledvic, kar se kaže s povišanimi vrednostmi rezultatov določenih laboratorijskih preiskav (kreatinin, sečnina in sečna kislina v serumu).

Gastrointestinalna toksičnost

Tudi stanja, ki povzročajo dehidracijo (bruhanje, driska, stomatitis), lahko povečajo toksičnost metotreksata, ker povečajo njegovo koncentracijo. V teh primerih je treba uporabo metotreksata prekiniti, dokler simptomi ne izzvenijo.

Metotreksat in pleuralni izliv/ascites

Pri bolnikih s patološkim kopičenjem tekočine v telesnih votlinah (»tretjem prostoru«), kot sta ascites in pleuralni izliv, se razpolovni čas izločanja metotreksata iz plazme podaljša, kar povzroči nepričakovano toksičnost.

Pleuralni izliv in ascites je treba pred zdravljenjem z metotreksatom odstraniti.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od insulina, in pri okvari delovanja pljuč je na splošno potrebna večja previdnost.

Okužba ali imunološki pogoji

Zaradi morebitnih učinkov na imunski sistem lahko metotreksat izkrivi rezultate cepljenja in preiskav (imunoloških postopkov za beleženje imunske reakcije).

Zato se cepljenje z živimi cepivi odsvetuje pri bolnikih, ki se zdravijo z metotreksatom. Poročajo, da so se pri bolnikih, ki so se zdravili z metotreksatom, po cepljenju proti kozam pojavile diseminirane okužbe s kravjimi kozami.

Metotreksat je reaktiviral okužbo s hepatitisom B ali poslabšal okužbo s hepatitisom C, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Nekateri primeri reaktivacije hepatitisa B so se pojavili po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom. Za ovrednotenje klinično obstoječe bolezni jeter pri bolnikih s

predhodno okužbo s hepatitisom B ali C je treba opraviti klinične in laboratorijske preiskave. Posledično se lahko izkaže, da metotreksat za zdravljenje določenih bolnikov ni primeren.

Tudi v prisotnosti neaktivne kronične okužbe, kot sta herpes zoster ali tuberkuloza, je zaradi morebitne aktivacije potrebna posebna previdnost.

V času zdravljenja z metotreksatom se lahko pojavijo oportunistične okužbe, vključno s pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii* in je lahko usodna.

Pljučna toksičnost

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo pljučni zapleti, plevralni izliv, alveolitis ali pnevmonitis s simptomi splošnega slabega počutja, suhega, dražečega kašlja, dispneje in dispneje v mirovanju, kašlja, bolečine v prsnem košu, povišane telesne temperature, hipoksemije in infiltratov na rentgenskem posnetku prsnega koša, kar so lahko znaki morebitne nevarne poškodbe z morebitnim smrtnim izidom.

Pljučne bolezni, ki jih sproži metotreksat, na primer pnevmonitis, se lahko pojavijo v akutni obliki kadar koli med zdravljenjem in niso vedno popolnoma reverzibilne, o njih pa so poročali pri vseh odmerkih (tudi pri majhnih odmerkih 7,5 mg/teden).

Pri sumu na tovrstne zaplete je treba zdravljenje z metotreksatom takoj prekiniti in ugotoviti, ali ne gre za okužbe (vključno s pljučnico).

Poleg tega so pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah poročali o pljučni alveolarni krvavitvi. Ti primeri bi lahko bili povezani z vaskulitisom in drugimi sočasnimi boleznimi. Ob sumu na pljučno alveolarno krvavitev so potrebne takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

Toksičnost za kožo

Pojavile so se hude, občasno usodne alergijske reakcije na koži, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko ponovno pojavijo s sevanjem povzročen dermatitis in sončne opekline (spominska reakcija). Psoriatične lezije se med UV-obsevanjem in sočasnim dajanjem metotreksata lahko poslabšajo.

Pri bolnikih, ki prejemajo metotreksat v majhnem odmerku, se lahko občasno pojavijo maligni limfomi; ti so v nekaterih primerih po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom spontano nazadovale. Če limfomi ne nazadujejo spontano, je treba uvesti citotoksično zdravljenje. V nedavni študiji povečane pojavnosti limfomov pri zdravljenju z metotreksatom niso ugotovili.

Intravenska aplikacija metotreksata lahko povzroči akutni encefalitis (možgansko vnetje) in akutno encefalopatijo (nenormalne možganske spremembe) s smrtnim izidom.

Uporaba pri starejših

Zlasti pri starejših bolnikih so pri nenamerni dnevni aplikaciji tedenskega odmerka poročali o smrtnih izidih. Poleg tega je treba predvsem pri starejših bolnikih v rednih razmakih ugotavljati prisotnost znakov toksičnosti. Odmerek metotreksata je treba prilagoditi zaradi starosti ter zmanjšane delovanja jeter in ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih smejo zdravljenje z metotreksatom uvesti in spremljati samo specialisti z zadostnimi izkušnjami pri diagnostiki in zdravljenju obstoječe zadevne bolezni.

Plodnost in reprodukcija

Plodnost

Med zdravljenjem z metotreksatom ali kratek čas po njegovi prekinitvi so poročali o oligospermiji, menstrualnih motnjah in amenoreji pri ljudeh. Metotreksat povzroča tudi zmanjšano plodnost, saj vpliva na spermatogenezo in oogenezo v času zdravljenja. Kaže, da ti učinki po prenehanju zdravljenja izginejo.

Teratogenost – tveganje za reprodukcijo

Metotreksat pri ljudeh povzroča embriotoksičnost, splav in okvare ploda. Zato se je treba z bolnicami v rodni dobi pogovoriti o možnih učinkih na reprodukcijo ter tveganjih za izgubo ploda in kongenitalne malformacije (glejte poglavje 4.6). Pred uporabo zdravila Metotreksat Ebewe je treba izključiti nosečnost. Ženske v spolno zrelem obdobju morajo med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi:

Da bi simptome zastrupitve takoj opazili, je treba bolnike med zdravljenjem z metotreksatom skrbno nadzorovati.

Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom:

- celotna krvna slika (diferencialna krvna slika in trombociti),
- jetrni encimi (ALT [GPT], AST [GOT]), bilirubin),
- serumski albumin,
- če je potrebno rentgenski pregled prsnega koša,
- testi ledvične funkcije (če je potrebno s kreatininskim očistkom),
- serologija hepatitisa (A, B, C),
- če je potrebno izključitev tuberkuloze.

Med zdravljenjem (v prvih dveh tednih enkrat tedensko, v naslednjem mesecu pa enkrat na dva tedna; v nadaljevanju glede na število levkocitov in stabilnost bolnikovega stanja vsaj enkrat mesečno v naslednjih šestih mesecih zdravljenja, nato pa vsaj na vsake tri mesece):

O pogostejšem spremljanju je treba razmisliti tudi ob povečanju odmerka ali ob povečanih koncentracijah učinkovine (npr. zaradi dehidracije ali povečane toksičnosti metotreksata).

1. Preiskava ustne votline in žrela glede sprememb na sluznici.
2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov.
3. Spremljanje jetrnih encimov v serumu:

Prehodno zvišanje jetrnih transaminaz za dva- do trikrat nad zgornjo mejo normalne vrednosti so opazili pri 13–20 % bolnikov. Stalno povišane vrednosti jetrnih encimov in/ali znižanje ravnin serumskega albumina lahko opozarjajo na hudo hepatotoksičnost.

Zgolj na podlagi encimske diagnostike ni mogoče zanesljivo napovedati razvoja morfološko prepoznavne hepatotoksičnosti; to pomeni, da je celo v primeru normalnih vrednosti jetrnih transaminaz jetrno fibrozo mogoče prepoznati samo histološko ali pa je, sicer redkeje, lahko prisotna tudi jetrna ciroza. V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali nadaljnjih prekinitvah zdravljenja. Glede najhujših oblik psorizae glejte tudi 6. točko, »Biopsija jeter«.

4. Spremljanje delovanja ledvic/vrednosti kreatinina v serumu
Če je raven serumskega kreatinina povišana, je treba odmerek zmanjšati. Pri vrednostih serumskega kreatinina, ki presegajo 2 mg/dl, se zdravljenja z metotreksatom ne sme izvajati.

Bolnike z mejnim delovanjem ledvic (npr. starejše) je treba spremljati pogosteje (skrbneje). To še zlasti velja v primeru sočasnega dajanja drugih zdravil, ki ovirajo izločanje metotreksata,

povzročajo nefrotoksičnost (npr. nesteroidna protivnetna zdravila) ali morda vodijo do motenj hematopoeze.

5. Spraševanje bolnika glede morebitne pljučne disfunkcije, po potrebi test delovanja pljuč.

6. Biopsija jeter

Pri revmatoloških stanjih ni dokazov, ki bi podprli izvajanje biopsije jeter za spremljanje hepatotoksičnosti. Pri psoriatičnih bolnikih je težnja po opravljanju jetrne biopsije pred uvedbo zdravljenja in med njim vprašljiva. Potrebne so nadaljnje raziskave, da bi ugotovili, ali lahko z rednimi serijskimi kemičnimi jetrnimi testi ali z določanjem propeptida kolagena tipa III učinkovito odkrijemo hepatotoksičnost. Ovrednotenje rezultatov je treba izvajati z ozirom na posameznika ter razlikovati med bolniki brez dejavnikov tveganja in bolniki, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja, kot so prekomerno uživanje alkohola v preteklosti, stalno povišane vrednosti jetrnih encimov, predhodne bolezni jeter, družinska anamneza dednih jetrnih bolezni, sladkorna bolezen, debelost, znatnejša izpostavljenost hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam v preteklosti ali dolgotrajnejše zdravljenje z metotreksatom oziroma skupni odmerek, ki znaša 1,5 g ali več.

Pri stalnem zvišanju jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Opombe

Zaradi tveganja hudih ali celo usodnih toksičnih reakcij, mora zdravnik bolnike natančno poučiti o tveganjih (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti) in priporočenih varnostnih ukrepih. Obveščeni morajo biti o nujnosti takojšnjega posveta z zdravnikom v primeru pojava znakov zastrupitve, kot tudi o naknadnem potrebnem nadzoru simptomov zastrupitve (vključno z rednimi laboratorijskimi testi).

Odmerki, ki presegajo 20 mg/teden so lahko povezana z znatnim povečanjem toksičnosti, predvsem supresijo kostnega mozga.

Posebna opomba

Stikom kože in sluznice z metotreksatom se je treba izogibati. V primeru kontaminacije, je treba kontaminirane dele sprati z veliko vode.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri poskusih na živalih so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno s salicilno kislino, povzročila zmanjšano tubularno izločanje metotreksata in posledično povečala njegove toksične učinke. Vendar v kliničnih preskušanjih, kjer so bolniki z revmatoidnim artritisom dobivali sočasno NSAR in salicilno kislino, niso opazili povečanega tveganja za neželene učinke. Zdravljenje revmatoidnega artritisa s temi zdravili se lahko nadaljuje tudi med zdravljenjem z majhnimi odmerki metotreksata, vendar je potrebno skrbno zdravniško spremljanje.

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke (omeprazola, pantoprazola, lansoprazola) lahko vodi do zapoznelega ali zavrtega ledvičnega izločanja metotreksata ter povzroči povišano koncentracijo metotreksata v plazmi s kliničnimi znaki in simptomi toksičnosti metotreksata. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost.

Redno uživanje alkohola in prejemanje drugih hepatotoksičnih zdravil povečata tveganje za hepatotoksične učinke metotreksata.

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom prejemajo druga potencialno hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin in retinoide), je treba skrbno spremljati zaradi možne

povečane hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe se odsvetuje uživanje alkohola.

Salicilati, fenilbutazon, fenitoin, barbiturati, pomirjevala, peroralni kontraceptivi, tetraciklini, aminopirinski derivati, sulfonamidi in p-aminobenzojska kislina izpodrivajo metotreksat iz serumskega albumina ter povečajo njegovo biološko uporabnost (posredno povečanje odmerka).

Probenecid in šibke organske kisline lahko zmanjšajo obseg tubularnega izločanja metotreksata, s čimer tudi posredno povečajo njegov odmerek.

Antibiotiki, kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi in cefalotin, lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, kar povzroči povečane serumske koncentracije metotreksata ter sočasno hematološko in gastrointestinalno toksičnost.

Ciprofloksacin zmanjša ledvično tubularno izločanje. Uporabo metotreksata sočasno s tem zdravilom je treba skrbno spremljati.

Peroralni antibiotiki, kot so tetraciklini, kloramfenikol in širokospektralni antibiotiki, ki se ne absorbirajo, lahko zmanjšajo črevesno absorpcijo metotreksata ali interferirajo z enterohepatičnim kroženjem zaradi zaviranja črevesne flore ali bakterijske presnove.

Pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki lahko imajo neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), je treba upoštevati možnost izrazite okvare tvorbe krvi.

Sočasno dajanje zdravil, ki lahko povzročijo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol), lahko poveča toksične učinke metotreksata. Zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem folne kisline.

Sočasno dajanje zdravil s folinsko kislino ali vitaminskih pripravkov s folno kislino ali njenimi derivati pa lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Sočasno zdravljenje z zdravilom Metotreksat Ebewe in z osnovnimi zdravili proti revmatoidnemu artritisu (npr. s spojinami zlata, penicilaminom, hidroksiklorokinom, sulfasalazinom, azatioprinom, ciklosporinom) na splošno ne povečuje toksičnih učinkov metotreksata.

Kombinacija metotreksata in sulfasalazina lahko poveča učinkovitost metotreksata zaradi zaviranja sinteze folne kisline s sulfasalazinom in s tem tudi poveča tveganje za nastop neželenih učinkov, vendar so o tem v več študijah poročali le o posameznih primerih.

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina. Zato je treba nadzorovati koncentracije teofilina v krvi pri sočasnem dajanju metotreksata.

Prekomernemu uživanju pijač, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, pijače s kofeinom, črni čaj), se je treba med zdravljenjem z metotretksatom izogibati, saj se lahko zniža učinkovitost metotreksata zaradi možne interakcije metotreksata in metilksantinov na adenozijskih receptorjih.

Sočasna uporaba metotreksata in leflunomida lahko poveča tveganje za nastanek pancitopenije. Metotreksat povišuje vrednosti merkaptopurinov v plazmi, zato je pri tej kombinaciji morda potrebna prilagoditev odmerkov.

Uporaba dušikovega oksida povečuje učinek metotreksata na folate, kar povečuje toksičnost in lahko na primer povzroči hudo nepredvidljivo mielosupresijo in stomatitis. Čeprav se ta učinek lahko omili z apliciranjem kalcijevega folinata, se je treba sočasni uporabi izogibati.

Med zdravljenjem z metotretksatom cepljenje z živim cepivom ni dovoljeno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če ženska zanosi med zdravljenjem z metotreksatom ali v obdobju do šest mesecev po koncu zdravljenja, se mora posvetovati z zdravnikom o tveganju za škodljive učinke na otroka, ki so povezani z zdravljenjem, za preverjanje, ali se plod normalno razvija, pa je treba opraviti tudi ultrazvočne preglede.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, zlasti v prvem trimesečju (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je teratogeno delovanje metotreksata pri ljudeh: poročali so o smrtih ploda, splavih in/ali kongenitalnih malformacijah (npr. lobanje in obraznih kosti, srčno-žilnega sistema, centralnega živčnega sistema in okončin).

Metotreksat ima močan teratogeni učinek na ljudi s povečanim tveganjem za spontani splav, zastoj rasti ploda in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo.

- Spontani splavi so bili ugotovljeni pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), medtem ko je pri bolnicah z enakimi težavami, ki so se zdravile z drugimi zdravili, ta odstotek 22,5 %.
- Večje prirojene okvare so bile ugotovljene pri 6,6 % živorojenih otrok pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden), medtem ko je pri bolnicah z enakimi težavami, ki so se zdravile z drugimi zdravili, ta odstotek približno 4 %.

O izpostavljenosti odmerkom metotreksata, višjim od 30 mg/teden, med nosečnostjo ni na voljo dovolj podatkov, pričakujejo pa se višje stopnje spontanega splavov in kongenitalnih malformacij.

V primerih prekinitve zdravljenja z metotreksatom pred zanositvijo so poročali o normalnih nosečnostih.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanosti ter morajo med zdravljenjem z metotreksatom in še vsaj 6 mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi seznaniti s tveganji malformacij, povezanimi z metotreksatom, morebitno nosečnost pa z ustreznimi metodami, kot je test nosečnosti, z gotovostjo izključiti. Med zdravljenjem je treba teste nosečnosti ponoviti, kot je to klinično potrebno (npr. po vsakem premoru jemanja kontracepcije). Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Kontracepcija pri moških

Ni znano, ali je metotreksat prisoten v spermi. Študije na živalih so pokazale genotoksično delovanje metotreksata, zaradi česar ni mogoče v celoti izključiti tveganja genotoksičnih učinkov na spermije. Omejeni klinični dokazi ne kažejo na povečano tveganje za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta nizkim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden). Pri višjih odmerkih ni zadostnih podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče oceniti tveganje za malformacije ali splav po izpostavljenosti očeta.

Kot previdnostni ukrep se priporoča, da spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem bolnika in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z metotreksatom. Moški ne smejo darovati sperme med zdravljenjem ali še 6 mesecev po koncu zdravljenja z metotreksatom.

Dojenje

Metotreksat prehaja v materino mleko in lahko povzroči škodljive učinke pri dojenčkih, zato je zdravljenje v času dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če je zdravljenje v času dojenja nujno, je treba dojenje prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo, kar lahko povzroči zmanjšano plodnost. Ugotovljeno je, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se med uporabo metotreksata lahko pojavijo neželeni učinki na osrednje živčevje, kot sta utrujenost in vrtoglavica, lahko v posameznih primerih pride do zmanjšane sposobnosti vožnje in/ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). To zlasti velja v povezavi z uživanjem alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pojavnost in resnost neželenih učinkov sta odvisni od odmerka in pogostnosti prejemanja zdravila Metotreksat Ebewe. Ker se lahko resne neželene reakcije pojavijo že pri nizkih odmerkih, je nujno, da zdravnik redno nadzoruje bolnike v krajših časovnih razmikih.

Večina neželenih učinkov je povratnih, če jih prepoznamo dovolj zgodaj. Ob pojavu teh reakcij je treba znižati odmerek ali prekiniti zdravljenje ter izvesti ustrezne protiukrepe (glejte poglavje 4.9). Pri ponovni uvedbi zdravljenja z metotreksatom so potrebni previdnost, skrbno ovrednotenje, nujnosti ponovnega zdravljenja in povečana pozornost glede ponovnega pojava toksičnosti.

Neželenih učinki v spodnji preglednici, razvrščeni po pogostnosti, so definirani z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (≥ 1.000 do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Nadaljnji podatki so navedeni v tabeli spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni			Herpes zoster	Sepsa	Herpes simpleks, hepatitis	Oportunistične okužbe (v nekaterih primerih so lahko smrtne), sepsa s smrtnim izidom, histoplazmoza, kriptokokna mikoza, nokardioza, diseminirani herpes simpleks, okužbe s citomegalovirusom, vključno s pljučnico, reaktivacija okužbe s hepatitisom B in poslabšanje okužbe s hepatitisom C
Benigne, maligne in neopredeljene			Posamezni primeri			

novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			limfoma ¹			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Levkocitopenija, trombocitopenija, anemija	Pancitopenija, agranulocitoza, hematopoetične motnje	Megaloblastna anemija	Hudo zaviranje delovanja kostnega mozga, aplastična anemija, limfoproliferativne motnje (glejte »opis« spodaj)	Limfadenopatija, eozinofilija in nevtropenija ²
Bolezni imunskega sistema			Hude alergijske reakcije, tudi anafilaktični šok		Hipogamaglobulinemija	Imunosupresija, povišana telesna temperatura ³ , alergijski vaskulitis
Presnovne in prehranske motnje			Sladkorna bolezen			
Psihiatrične motnje			Depresija	Nihanja razpoloženja, prehodne motnje zaznavanja		
Bolezni živčevja		Glavobol, utrujenost, zaspanost, parestezija	Hemipareza, vrtoglavica, zmedenost, epileptični napadi, levkoencefalopatija/encefalopatija (pri parenteralni aplikaciji)	Pareza, motnje govora, vključno z dizartrijo in afazijo	Bolečina, miastenija v okončinah, disgevizija (kovinski okus), akutni aseptični meningitis, meningizem (paraliza, bruhanje)	
Očesne bolezni				Hude motnje vida (zamegljen ali moten vid), huda disopsija neznanega izvora	Konjunktivitis	
Srčne bolezni				Hipotenzija	Perikarditis, perikardialni izliv, tamponada srca	
Žilne bolezni			Vaskulitis (kot hud toksični simptom)	Tromboembolični dogodki ⁴		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Pljučni zapleti zaradi intersticijskega alveolitisa/ pnevmonitisa in s tem povezane smrti ⁵	Pljučna fibroza, plevralni izliv	Faringitis, zastoj dihanja	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis carinii</i> , kronična obstruktivna pljučna bolezen, bronhialna astma	Pljučna alveolarna krvavitev
Bolezni prebavil⁶	Izguba apetita, navzea,	Driska ⁷	Gastro-intestinalne	Enteritis, črno blato,	Hematemeza	Neinfektivni peritonitis

	bruhanje, trebušna bolečina, vnetje in razjede na sluznicah ust in žrela		razjede in krvavitve, pankreatitis	gingivitis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza in bilirubin)		Razvoj zamaščenosti jeter, jetrne fibroze in ciroze ⁸ ; znižanje ravni serumskega albumina	Akutni hepatitis in hepato-toksičnost	Akutna nekroza jeter	Jetrna insuficienca
Bolezni kože in podkožja		Eksantem, eritem, pruritus	Koprivnica, fotosenzibilizacija, povečana pigmentacija kože, izpadanje las, noduloza, boleče lezije psoriatičnih leh, hude toksične reakcije: izbruh herpetiformnega kožnega izpuščaja, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	Porast pigmentacijskih sprememb na nohtih, oniholiza, akne, petehije, ekhimoze, multififormni eritem, izbruh kožnih eritematoznih sprememb	Akutna zanohtnica (paronihija), turavost, teleangiektazija	Moteno celjenje ran
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Artralgiya, mialgiya, osteoporoza	Stresni zlom		Osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam)
Bolezni sečil			Vnetje in ulceracija sečnika (možno s hematurijo), disurija	Azotemija	Proteinurija	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			Malformacije plodu	Splav	Smrt plodu	
Motnje reprodukcije in dojk			Vnetje in ulceracija nožnice	Oligospermija, motnje menstruacije, ki po koncu zdravljenja prenehajo	Motnje ovogeneze in spermatogeneze, izguba libida, impotenca, nožnični izcedek, neplodnost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			Po intramuskularni uporabi		Povišana telesna temperatura ⁹	Nekroza na mestu injiciranja

			metotreksata se lahko na mestu apliciranja pojavijo lokalni neželeni učinki (pekoč občutek) ali poškodba (pojav sterilnega abscesa, uničenje maščobnega tkiva)			
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

¹ se po prenehanju zdravljenja z metotreksatom v številnih primerih ublažijo

² Prvi znaki teh življenjsko ogrožajočih zapletov so lahko: povišana telesna temperatura, boleče žrelo, razjede ustne sluznice, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, epistaksa in dermatoragija.

Če število krvnih celic močno upade, je treba zdravljenje z metotreksatom nemudoma prekiniti.

³ treba je ugotoviti, ali gre za bakterijsko ali mikotično septikemijo!

⁴ vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebitisom, globoko vensko trombozo, trombozo mrežnične vene in pljučno embolijo

⁵ ne glede na odmerek metotreksata in trajanje zdravljenja

⁶ Če se pojavijo driska ali razjede na območju ust in požiralnika, je zaradi tveganja perforacije prebavil ali hemoragičnega enteritisa morda potrebna prekinitve zdravljenja

⁷ zlasti v prvih 24-48 urah po aplikaciji zdravila Metotreksat Ebewe

⁸ pojavi se pogosto kljub redno nadzorovanim, normalnim vrednostim jetrnih encimov

⁹ Lokalna toleranca pri subkutanem apliciranju metotreksata je dobra. Do zdaj so bile opažene samo blage lokalne kožne reakcije, katerih število se je tekom zdravljenja zmanjševalo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Limfom/limfoproliferativne motnje: poročali so o posameznih primerih limfoma in drugih limfoproliferativnih motnjah, ki so v številnih primerih izzvenele po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom.

Neželeni učinki, opaženi običajno pri večjih odmerkih metotreksata na področju onkologije, vključujejo naslednje:

Občasni: Huda nefropatija, ledvična odpoved

Zelo redki: Nenavadni občutki v glavi, prehodna slepota/izguba vida

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila kažejo, da je do prevelikega odmerjanja metotreksata v glavnem prišlo pri peroralni uporabi, vendar tudi pri intravenski in intramuskularni uporabi. Poročila v zvezi s prevelikim peroralnim odmerjanjem navajajo nenamerno zaužitje tedenskega odmerka v enem dnevu (skupaj ali v več posameznih odmerkih). Simptomi po prevelikem peroralnem odmerjanju se kažejo predvsem na hematopoetičnem in gastrointestinalnem sistemu. Simptomi vključujejo levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo, pancitopenijo, nevtropenijo, zaviranje delovanja kostnega mozga, vnetje sluznice prebavil, stomatitis, razjede v ustih, navzeo, bruhanje, gastrointestinalne razjede in gastrointestinalne krvavitve. Pri nekaterih bolnikih se pri prevelikem odmerjanju simptomi niso pojavili.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi prevelikega odmerjanja. V teh primerih so poročali tudi o sepsi, septičnem šoku, ledvični odpovedi in aplastični anemiji.

b) Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kalcijev folinat je specifičen protistrup, ki nevtralizira škodljive toksične učinke metotreksata.

Če pri zdravljenju z majhnimi odmerki metotreksata pride do upada števila levkocitov, čim prej intravensko ali intramuskularno injiciramo npr. 6–12 mg kalcijevega folinata, enak odmerek pa naj še nekajkrat (vsaj štirikrat) sledi v razmakih 3–6 ur.

V primeru izrazitega prevelikega odmerjanja sta včasih nujna hidratacija in alkalizacija urina, da preprečimo obarjanje metotreksata in/ali njegovih presnovkov znotraj ledvičnih tubulov. Niti hemodializa niti peritonealna dializa ne pospešita izločanja metotreksata. O učinkovitem očistku metotreksata so poročali pri takojšnji uporabi akutne, intermitentne, visokopretočne hemodialize.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatičnim artritismom, psoriatičnim artritismom ali z luskavico lahko dajanje folne ali folinske kisline zmanjša toksične učinke metotreksata (gastrointestinalne simptome, vnetje ustne sluznice, izpadanje las in povečane vrednosti jetrnih encimov) glejte poglavje 4.5. Pred dajanjem pripravkov s folinsko kislino je priporočljivo nadzorovanje vrednosti vitamina B₁₂, saj lahko folinska kislina prikrije njegovo pomanjkanje, predvsem pri bolnikih, starejših od 50 let.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); Antimetaboliti; Analogi folne kisline. Oznaka ATC: L01BA01

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih učinkovin, imenovanih antimetaboliti (zaviralci celične presnove). Deluje s pomočjo kompetitivne inhibicije encima dihidrofolat-reduktaze in s tem zavira sintezo DNK. Ni še pojasnjeno, ali je njegova učinkovitost pri obvladovanju luskavice, psoriatičnega artritisa ali kroničnega poliartritisa posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in v kakšni meri k tem učinkom prispeva povečanje zunajcelične koncentracije adenozina na mestih vnetja, ki ga povzroča metotreksat.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni poti uporabe se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri aplikaciji nižjih odmerkov (7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine) znaša povprečna vrednost biološke uporabnosti metotreksata okoli 70 %, čeprav sta možni inter- in intraindividualna variabilnost (25–100 %). Maksimalne plazemske koncentracije so dosežene po 1–2 urah. Subkutana, intramuskularna in intravenska uporaba izkazujejo podobno biološko uporabnost. Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske beljakovine. Po porazdelitvi po telesnih tkivih se lahko pojavijo visoke vrednosti metotreksata v obliki poliglutamatov zlasti v jetrih, ledvicah in vranici, ki se lahko ohranijo tudi več tednov ali mesecev. Pri aplikaciji nizkih odmerkov metotreksat prehaja v minimalni količini v likvor; pri visokih odmerkih (300 mg/kg telesne mase) so bile koncentracije, izmerjene v likvorju, med 4 in 7 µg/ml. Povprečni razpolovni čas znaša 6–7 ur in izkazuje veliko variabilnost (3–17 ur).

Razpolovni čas je lahko pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites) do štirikrat daljši od normalne vrednosti. Približno 10 % danega odmerka se presnovi v jetrih. Poglavitni presnovek je 7-hidroksimetotreksat.

Metotreksat se izloča, predvsem v nespremenjeni obliki, primarno preko ledvic z ledvično glomerulno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih. Približno 5–20 % metotreksata in 1–5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem; pri tem je izraženo enterohepatično kroženje.

V primeru okvare ledvične funkcije je izločanje upočasnjeno. Motnje izločanja pri jetrni insuficienci niso poznane.

Pri podganah in opicah metotreksat prehaja posteljico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Študije kronične toksičnosti na miših, podganah in psih so pokazale toksične učinke v obliki gastrointestinalnih lezij, zaviranja delovanja kostnega mozga in hepatotoksičnosti.

Mutageni in karcinogeni potencial

Dolgotrajne študije na podganah, miših in hrčkih niso pokazale tumorigenega potenciala metotreksata. Metotreksat inducira genske in kromosomske mutacije tako *in vitro* kot *in vivo*. Pri ljudeh sumijo na mutageni učinek.

Reproduktivna toksikologija

Teratogeni učinek so ugotovili pri štirih živalskih vrstah (podgane, miši, kunci, mačke). Pri opicah rezus se ni pojavila nobena malformacija, ki bi jo lahko primerjali s situacijo pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

natrijev hidroksid za uravnavanje pH

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju je treba zdravilo takoj uporabiti. Glejte poglavje 6.6.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Metotreksat Ebewe je na voljo v 1,25 ml (za volumne polnjenj 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml in 0,875 ml); 2,25 ml (za volumne polnjenj 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml in 1,375 ml) in 3,0 ml (za volumen polnjenja 1,5 ml) v napolnjenih injekcijskih brizgah iz brezbarvnega stekla (tipa I v skladu z Evropsko farmakopejo) z elastomerno zaporko in elastomernim batnim zamaškom.

Vsaka škatla vsebuje 1, 4, 5, 6, 12 ali 30 napolnjenih brizg z 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml ali 1,5 ml raztopine za injiciranje, injekcijske igle za enkratno uporabo z varnostno kanilo ali brez nje in alkoholne blazinice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Z zdravilom ravnajte in ga zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične pripravke. Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom Metotreksat Ebewe ali ga aplicirati.

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Avstrija

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

H/10/01011/001-120

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve za pakiranja: 1 ml raztopine; 1,25 ml raztopine; 1,5 ml raztopine: 5. 8. 2010

Datum prve odobritve za pakiranja: 0,5 ml raztopine; 0,75 ml raztopine: 30. 8. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 9. 2019