

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Ebewe 10 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg metotreksata (v obliki 10,97 mg dinatrijevega metotreksata).

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,75 ml raztopine za injiciranje vsebuje 7,5 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 15 mg metotreksata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 2 ml raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg metotreksata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,16 mmol (3,8 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
bistra, rumenkasta raztopina, brez delcev

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 (NSAID) ne zadošča.
- Huda, težko obvladljiva psoriaza, pri kateri bolnik oslabi in se ne odziva zadostno na druge oblike zdravljenja, 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.

Nepravilno 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 z 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".

Aplikacijo zdravila naj izvaja strokovno zdravstveno osebje. Če klinično stanje bolnika to dovoljuje, lahko zdravnik v posameznih primerih pooblasti bolnika, da si sam aplicira zdravilo. V teh primerih je nujno, da zdravnik bolniku poda podrobne napotke o aplikaciji zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom:

En teden pred pričetkom zdravljenja je priporočljiva parenteralna aplikacija poskusnega odmerka, da preverimo morebitne idiosinkratične neželene učinke.

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 za 2,5 mg na teden. 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 želenih terapevtskih rezultatov odmerek postopoma zmanjšujemo do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih s poliartrikularnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa

Priporočeni odmerek znaša 10–15 mg/m² telesne površine/teden. V primeru neodzivanja na priporočeni odmerek se lahko 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 (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih s hujšo obliko luskavice ali psoriatičnega artritisa

En teden pred pričetkom zdravljenja je priporočljiva parenteralna aplikacija poskusnega odmerka, ki znaša 5–10 mg, da preverimo morebitno idiosinkratično reakcijo. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata enkrat tedensko, ki se daje subkutano, intramuskularno ali intravensko. Če je potrebno, se lahko odmerek metotreksata poveča, vendar ne sme preseči tedenskega odmerka 30 mg. Odziv na zdravljenje na splošno pričakujemo po okoli 2 – 6 tednih. Po dosegu želenih terapevtskih rezultatov, odmerek postopoma zmanjšujemo do najnižjega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije

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

Kreatininski očistek (ml/min)	% apliciranega odmerka
> 50	100 %
20–50	50 %
< 20	zdravila Metotreksat Ebewe se ne sme uporabiti

Odmerjanje pri bolnikih z jetrnimi motnjami

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

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, je morda potrebno zmanjšati odmerke ali v nekaterih primerih zdravljenje z metotreksatom ukiniti (glejte poglavji 5.2. in 4.4).

Trajanje in način uporabe

To zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo.

Zdravilo Metotreksat Ebewe lahko dajemo subkutano, intramuskularno ali intravensko. Pri odraslih izvedemo intravensko aplikacijo v obliki bolusne injekcije.

Glejte 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 luskavice 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 treba 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 učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- jetrna insuficienca (glejte tudi poglavje 4.2);
- zloraba alkohola;
- ledvična insuficienca (kreatininski očistek < 20 ml/min, glejte tudi poglavje 4.2);
- obstoječe krvne diskrazije, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali huda anemija;
- imunska pomanjkljivost;
- hude 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 Metotreksat Ebewe **enkrat na teden** in ne vsak dan. Nepravilna uporaba metotreksata lahko povzroči resne, tudi smrtne neželene učinke. Zdravstveno osebje in bolnike je treba o tem natančno poučiti.

Bolniki morajo biti med zdravljenjem pod ustreznim nadzorom, tako da so znaki morebitnih toksičnih ali neželenih učinkov prepoznani in ovrednoteni čim prej. Zato mora aplikacijo metotreksata izvajati ali nadzorovati zdravnik z znanjem in izkušnjami na področju zdravljenja z antimetaboliti. Zaradi možnosti pojava resnih ali celo smrtnih neželenih toksičnih reakcij mora biti bolnik seznanjen s tveganji zdravljenja (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti) ter s priporočenimi varnostnimi ukrepi. Bolnikom je treba povedati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo simptomi toksičnosti. Prav tako jih je treba opozoriti, da bo v nadaljevanju zdravljenja potrebno skrbno spremljanje simptomov toksičnih učinkov (vključno z rednimi laboratorijskimi testi). Odmerki, višji od 20 mg/teden, so povezani z znatnim povečanjem toksičnosti, zlasti zaviranja delovanja kostnega mozga.

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.

Pri onkoloških bolnikih, ki se zdravijo z metotreksatom, so poročali o encefalopatiji/levkoencefalopatiji, ki ju ne moremo izključiti pri zdravljenju neonkoloških indikacij z metotreksatom.

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

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi:

Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom ali uvedbi ponovnega ciklusa zdravljenja po obdobju mirovanja:

Celotna krvna slika (diferencialna krvna slika in trombociti), jetrni encimi, bilirubin, serumski albumin, rentgenski pregled prsnega koša, testi ledvične funkcije. Če je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo in hepatitis.

Med terapijo (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 vsake tri mesece):

O večji pogostnosti nadzora je treba razmisliti tudi ob povečanju odmerka. Zlasti pri starejših bolnikih je treba v krajših časovnih razmakih nadzorovati zgodnje znake toksičnosti.

1. Preiskava ust in žrela glede sprememb na sluznici.
2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov. Metotreksat lahko povzroči nenadno hemopoetično supresijo tudi pri navidezno varnih odmerkih. Vsak občutnejši upad števila levkocitov ali trombocitov zahteva takojšnjo prekinitev uporabe zdravila in uvedbo ustreznega podpornega zdravljenja. Bolnikom je treba svetovati, da poročajo o vseh znakih in

simptomih, ki kažejo na okužbo. Pri bolnikih, ki istočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba pogosteje spremljati krvno sliko in trombocite. Med dolgotrajnim zdravljenjem z metotreksatom je treba izvajati biopsije kostnega mozga.

Testi jetrne funkcije:

Posebno pozornost je treba nameniti morebitnemu pojavu hepatotoksičnosti. Zdravljenja ne začnemo oziroma ga je treba prekiniti, če je prisotna ali se med zdravljenjem pojavi kakršna koli nenormalnost v testih jetrne funkcije ali med biopsijo jeter. Te nenormalnosti se povrnejo v normalno stanje po dveh tednih, nakar se lahko zdravnik preudarno odloči za ponovno uvedbo zdravljenja.

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 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 le histološko ali pa je, sicer redkeje, lahko prisotna tudi jetrna ciroza.

Pri revmatoloških indikacijah ni dokazov, ki bi podprli izvajanje biopsije jeter za spremljanje hepatotoksičnosti. Pri psoriatičnih bolnikih je potreba 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.

V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je treba razmisliti o znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Zaradi morebitnih toksičnih učinkov na jetra med zdravljenjem z metotreksatom ne dajemo drugih hepatotoksičnih zdravil, *razen če je nujno potrebno*. Izogibati se je treba tudi uživanju alkohola oziroma ga čim bolj zmanjšati (glejte poglavje 4.5). Še posebej skrbno spremljanje jetrnih encimov je potrebno pri bolnikih, ki hkrati prejemajo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid). Enako velja za sočasno uporabo hematotoksičnih zdravil.

Večja previdnost je na splošno potrebna pri bolnikih z od inzulina odvisno sladkorno boleznijo, saj se je med zdravljenjem z metotreksatom v osamljenih primerih pojavila jetrna ciroza brez intermitentnega zvečanja transaminaz.

3. Ledvično funkcijo spremljamo s testi ledvične funkcije in analizo urina. Če je serumski kreatinin povišan, je treba odmerek zdravila zmanjšati. Kadar vrednosti serumskega kreatinina presegajo 2 mg/dl, zdravljenje z metotreksatom ni dovoljeno. Ker se metotreksat izloča predvsem skozi ledvice, lahko v primeru ledvične insuficience pričakujemo povišane vrednosti serumske koncentracije metotreksata, kar lahko povzroči resne neželene učinke. Če je funkcija ledvic oslABLJENA (na primer pri starejših bolnikih), je treba izvajati pogostnejši nadzor. To se nanaša zlasti na primere sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata ali ki povzročajo okvare ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), ali zdravila, ki lahko motijo tvorbo krvi. Pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja, kot je na primer okvarjeno delovanje ledvic (tudi če je le-to mejno), sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočena. Dehidracija lahko prav tako okrepi toksičnost metotreksata.

4. Dihala: bolnika je treba izprašati glede morebitne okvare funkcije pljuč, če je potrebno, se izvede testiranje pljučne funkcije.

Lahko se pojavi akutna ali kronična intersticijska pljučnica, ki jo pogosto spremlja krvna eozinofilija: poročali so že o smrtnih izidih. Značilni simptomi vključujejo dispnejo, kašelj (zlasti suh in neproduktiven), bolečino v prsnem košu in vročino in jih je treba spremljati ob vsakem nadaljnjem obisku pri zdravniku. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav pljučnice in jim svetovati, da nemudoma obiščejo zdravnika, če se pojavi trdovraten kašelj ali dispneja.

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.

Če se pojavijo pulmonalni simptomi, zdravljenje z metotreksatom prekinemo in opravimo celovito preiskavo (vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša), da izključimo okužbo in prisotnost tumorjev. Če se pojavi sum na pljučno bolezen, sproženo z metotreksatom, začnemo zdravljenje s kortikosteroidi, zdravljenja z metotreksatom pa ne smemo ponovno uvesti.

Z metotreksatom sprožena pljučna bolezen ni bila vedno povsem reverzibilna.

Pulmonalni simptomi zahtevajo hitro diagnozo ter prekinitev zdravljenja z metotreksatom. Z metotreksatom sprožene pljučne bolezni, na primer pljučnica, se pojavijo nenadoma kadar koli med zdravljenjem, niso vedno povsem reverzibilne, in so o njih že poročali pri skoraj vseh odmerkih (vključno z nizkimi odmerki 7,5 mg na teden).

Med zdravljenjem z metotreksatom lahko pride do oportunistične okužbe, vključno s pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii* in ki je lahko smrtna. Če se pojavijo pulmonalni simptomi, je treba upoštevati možnost, da gre za pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii*.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjeno pljučno funkcijo.

Posebna previdnost je potrebna tudi v primeru neaktivnih, kroničnih okužb (npr. herpes zoster (pasovec), tuberkuloza, hepatitis B ali C), saj lahko pride do ponovne aktivacije.

5. Metotreksat lahko zaradi učinka na imunski sistem spremeni odziv na cepljenje ter vpliva na rezultate imunoloških preiskav.

Bolniki med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi.

6. Pri bolnikih, ki prejemajo nizke odmerke metotreksata, se lahko pojavi maligni limfom; v tem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfom ne kaže znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.

Pri bolnikih s patološkim kopičenjem tekočin v telesnih votlinah ("tretji prostor"), kot sta npr. ascites ali plevralni izliv, je razpolovni čas izločanja metotreksata iz plazme podaljšan. Preden uvedemo zdravljenje z metotreksatom, je treba plevralni izliv in ascites drenirati.

Stanja, ki povzročajo dehidracijo, na primer bruhanje, driska ali stomatitis, lahko povečajo toksičnost metotreksata zaradi zvišanih ravni učinkovine. V takšnih primerih je treba uporabo metotreksata prekiniti, dokler simptomi ne izginejo.

Pomembno je, da prepoznamo bolnike, ki bi lahko imeli zvišane ravni metotreksata, v 48 urah po aplikaciji zdravila, sicer je lahko toksičnost zdravila nepovratna.

Kot škodljiva učinka se lahko pojavita tudi driska in ulcerozni stomatitis in zahtevata prekinitev zdravljenja. V nasprotnem primeru lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi perforacije črevesa.

Če se pojavi hematemeza, črna obarvanost blata ali prisotnost krvi v blatu, je treba zdravljenje prekiniti.

Vitaminski pripravki in drugi proizvodi, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

7. Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Metotreksat Ebewe pri otrocih, mlajših od 3 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko ponovno pojavi dermatitis, povzročen z obsevanjem, ali sončne opekline (spominska reakcija). Med obsevanjem z UV-žarki se lahko ob hkratni uporabi metotreksata psoriatične lezije poslabšajo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "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 lahko med nizko-odmerno terapijo z metotreksatom nadaljujemo, vendar je potreben skrben zdravniški nadzor.

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

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom prejemajo druga potencialno hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin in retinoide), je treba skrbno nadzorovati zaradi možne povečane hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe se je treba izogibati uživanju alkohola.

Uporaba dodatnih hemotoksičnih zdravil (npr. metamizola) poveča verjetnost hudih hemotoksičnih učinkov metotreksata.

Treba se je zavedati, da metotreksat farmakokinetično intereagira z antikonvulzivi (znižujejo plazemsko koncentracijo metotreksata) in s 5-fluorouracilom (poveča se $t_{1/2}$ 5-fluorouracila). 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 zvišanje odmerka). Probenecid in šibke organske kisline lahko zmanjšajo obseg tubularnega izločanja metotreksata ter prav tako posredno povečajo njegov odmerek.

Antibiotiki, kot so penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin, lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako pride do povečanih serumskih koncentracij metotreksata in sočasne hematološke in gastrointestinalne toksičnosti.

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 drugimi protirevmatičnimi učinkovinami (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.

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke kot sta omeprazol ali pantoprazol lahko vodi do interakcij: sočasno dajanje metotreksata in omeprazola je povzročilo zakasnjeno ledvično izločanje metotreksata. Pri sočasnem dajanju pantoprazola so poročali o enem primeru inhibicije ledvičnega izločanja presnovka 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drgetanjem.

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 metotreksatom izogibati, saj se lahko zniža učinkovitost metotreksata zaradi možne interakcije metotreksata in metilksantinov na adenozinjskih 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.

Zlasti v primerih ortopedske kirurgije, kjer obstaja velika dovzetnost za okužbe, je pri kombinirani uporabi metotreksata in imunomodulirajočih učinkovin potrebna posebna pozornost.

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.

Holestiramin lahko z vplivom na enterohepatični obtok poveča ne-ledvično izločanje metotreksata.

Pri sočasni uporabi metotreksata z drugimi citostatičnimi učinkovinami je očistek metotreksata lahko zakasnel.

Radioterapija med uporabo metotreksata lahko poveča tveganje za nekrozo mehkih tkiv ali kosti.

Zaradi možnega delovanja na imunski sistem lahko metotreksat vpliva na izide cepljenja in na imunološke rezultate (imunološke postopke ugotavljanja imunskega odziva). Med zdravljenjem z metotreksatom cepljenje z živim cepivom ni dovoljeno (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanositi 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 sezniniti 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 uporabe 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.

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.

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 s stroji

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi osrednjega živčevja, kot sta utrujenost in zmedenost. Zdravilo Metotreksat Ebewe ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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.

Neželeni 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 spodnji preglednici. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pojavijo se lahko naslednje neželene reakcije:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni					Sepsa, oportunistične okužbe (v nekaterih primerih so lahko smrtne), okužbe s citomegalovirusom. Poročali so tudi o nokardiozi, histoplazmi in kriptokokni mikozi ter diseminiranemu herpesu simpleksu.	
Srčne bolezni				Perikarditis, perikardialni izliv, tamponada srca.		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Levkocitopenija, trombocitopenija, anemija.	Pancitopenija, agranulocitoza, hematopoetične motnje.	Megaloblastna anemija.	Hudo zaviranje delovanja kostnega mozga, aplastična anemija. Limfadenopatija, limfoproliferativne motnje (glejte »opis« spodaj) (deloma povratne), eozinofilija, nevtropenija. Prvi znaki teh življenjsko ogrožajočih zapletov so lahko: vročina, 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.	
Bolezni imunskega sistema			Alergijske reakcije, anafilaktični šok.		Imunosupresija, hipogamaglobulinemija, alergijski vaskulitis.	
Presnovne in prehranske motnje			Sladkorna bolezen.			
Psihiatrične motnje			Depresija.	Nihanja razpoloženja.	Nespečnost.	
Bolezni živčevja		Glavobol, utrujenost, zaspanost.	Vrtoglavica, zmedenost, krči.		Bolečina, mišična astenija ali parestezije okončin, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), akutni aseptični meningitis z meningizmom (paraliza, bruhanje).	Levkoencefalopatija.
Očesne bolezni				Hude vizualne motnje.	Konjunktivitis, retinopatija.	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta						
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			Posamezni primeri limfoma, ki se po prenehanju zdravljenja z metotreksatom v številnih primerih ublažijo; nedavna študija ni pokazala, da bi zdravljenje z metotreksatom povečalo pojavnost limfomov.			

Žilne bolezni			Vaskulitis (kot hud toksični simptom)	Hipotenzija, tromboembolič -ni dogodki (vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebitisom, globoko vensko trombozo, trombozo mrežnične vene in pljučno embolijo).		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Pljučni zapleti zaradi intersticijskega alveolitisa/ pnevmonitisa in s tem povezane smrti (ne glede na odmere metotreksata in trajanje zdravljenja). Tipični simptomi: splošna bolehnost, suh, dražeč kašelj, kratka sapa, ki vodi do dispneje v mirovanju, bolečina v prsih, vročina. Če se pojavi sum na te zaplete, je treba zdravljenje z zdravilom Metotreksat Ebewe takoj prekiniti in izključiti okužbe (vključno s pljučnico).	Pljučna fibroza.	Faringitis, apneja, bronhialni astmi podobne reakcije s kašljem, dispnejo in patološkimi izvidi testa pljučne funkcije.	Pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis carinii</i> in druge pulmonalne okužbe, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučni izliv.	Epistaksa. Pljučna alveolarna krvavitve.
Bolezni prebavil	Izguba apetita, navzea, bruhanje, trebušna bolečina, vnetje in razjede na sluznicah ust in žrela (zlasti v prvih 24-48 urah po aplikaciji zdravila Metotreksat Ebewe). Stomatitis, dispepsija.	Driska (zlasti v prvih 24 - 48 urah po aplikaciji zdravila Metotreksat Ebewe).	Gastro-intestinalne razjede in krvavitve.	Enteritis, črno blato, gingivitis, malabsorpcija.	Hematemiza, toksični megakolon.	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT		Razvoj zamaščenosti jeter, jetrne	Akutni hepatitis in	Reaktivacija kroničnega hepatitisa, akutna	

	[GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza in bilirubin).		fibroze in ciroze (pojavijo se pogosto kljub redno nadzorovanim, normalnim vrednostim jetrnih encimov); padeč serumskega albumina.	hepatotoksičnost.	jetrna degeneracija, jetrna odpoved. Nadalje so opazili hepatitis, ki ga povzroča virus herpes simpleks, in jetrno insuficienco (glejte tudi opozorila glede jetrne biopsije v poglavju 4.4).	
Bolezni kože in podkožja		Eksantem, eritem, srbenje.	Koprivnica, fotosenzibilizacija, povečana pigmentacija kože, izpadanje las, moteno celjenje ran, povečanje revmatoidnih vozličev, pasovec, boleče lezije psoriatičnih leh (Psoriatične lezije se lahko med obsevanjem z UV-žarki ob hkratni uporabi metotreksata poslabšajo (glejte tudi poglavje 4.4); resne toksične reakcije: vaskulitis, 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, hidradenitis.	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Artralgija, mialgija, osteoporoza.	Stresni zlom.		Osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam).
Bolezni sečil			Vnetje in ulceracija sečnika (možno s hematurijo), disurija.	Ledvična odpoved, oligurija, anurija, azotemija.	Proteinurija.	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			Po intramuskularni uporabi metotreksata se lahko na mestu apliciranja pojavijo lokalni neželeni učinki (pekoč občutek) ali poškodba (pojav sterilnega abscesa, uničenje maščobnega tkiva).		Vročina, lokalna toleranca pri subkutanem apliciranju metotreksata je dobra. Zaenkrat so bile opažene samo blage lokalne kožne reakcije, katerih število se je tekom zdravljenja zmanjševalo.	Nekroza na mestu injiciranja.
Preiskave						
Motnje reprodukcije in dojk			Vnetje in ulceracija nožnice.	Oligospermija, motnje menstruacije.	Izguba libida, impotenca, oligospermija, menstrualne motnje, nožnični izcedek, neplodnost, ginekomastija.	

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.

Pojavnost in stopnja izrazitosti neželenih učinkov sta odvisna od velikosti odmerka in pogostnosti apliciranja. Ker pa se hudi neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri nižjih odmerkih, mora zdravnik bolnike nujno redno nadzorovati v krajših časovnih presledkih.

Pri intramuskularnem dajanju metotreksata se lahko na mestu injiciranja pogosto pojavijo lokalni neželeni učinki (pekoč občutek) ali poškodba (nastanek sterilnega abscesa, uničenje maščobnega tkiva). Lokalna toleranca pri subkutanem apliciranju metotreksata je dobra. Zaenkrat so opazili le blage lokalne kožne reakcije, ki pa so bile s trajanjem terapije vse redkejšje.

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:

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 odmerjanjeSimptomi prevelikega odmerjanja

Toksičnost metotreksata se kaže 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 sepse, septičnega šoka, ledvične odpovedi in aplastične anemije.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

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

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja je treba dati bolniku intravenski ali intramuskularni odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali večji od odmerka metotreksata, v času največ ene ure od prejetja prevelikega odmerka metotreksata. Kalcijev folinat dajemo tako dolgo, dokler koncentracija metotreksata v serumu ne pade pod vrednosti 10^{-7} mol/l.

V primeru izrazitega prevelikega odmerjanja sta včasih nujna hidratacija in alkalizacija urina, da preprečimo obarjanje metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih. 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 artritisom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatičnim artritisom, psoriatičnim artritisom 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: Drugi imunosupresivi; 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 adenoзина 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 ($7,5 \text{ mg/m}^2$ do 80 mg/m^2 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 kopičijo 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 $7 \mu\text{g/ml}$. 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 obstaja sum 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 uporabiti takoj. Glejte poglavje 6.6.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Metotreksat Ebewe je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah iz brezbarvnega stekla (tipa I v skladu z Evropsko farmakopejo) v velikostih 1,25 ml, 2,25 ml ali 3,00 ml, z elastomerno zaporko in elastomernim batnim zamaškom.

Velikosti pakiranja:

1 x 0,75 ml, 4 x 0,75 ml, 5 x 0,75 ml
1 x 1,0 ml, 4 x 1,0 ml, 5 x 1,0 ml
1 x 1,5 ml, 4 x 1,5 ml, 5 x 1,5 ml
1 x 2,0 ml, 4 x 2,0 ml, 5 x 2,0 ml

Injekcijske igle za enkratno uporabo in alkoholne blazinice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Z zdravilom ravnejte in ga zavržite 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 zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

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/10/01947/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. 08. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 31.1.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 9. 2019