

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Ebewe 2,5 mg tablete
Metotreksat Ebewe 5 mg tablete
Metotreksat Ebewe 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 74,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje 5 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 149,34 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje 10 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 298,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rumene okrogle tablete, imajo lahko rumen do rdeč posip.

Svetlo rumene okrogle tablete z razdelilno zarezo na eni strani, imajo lahko rumen do rdeč posip. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Svetlo rumene podolgovate tablete z razdelilno zarezo na eni strani, imajo lahko rumen do rdeč posip. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Antirevmatik: Aktivni revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih, pri katerem so indicirani antirevmatiki iz skupine DmARD (angl. *disease modifying antirheumatic drugs*; antirevmatiki, ki modificirajo potek bolezni).

Poliartikularne oblike resnega, aktivnega juvenilnega idiopatičnega artritisa, kjer odziv na zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) ni bil zadosten.

Antipsoriatik: Hujše in generalizirane oblike luskavice (psoriazе), zlasti, kadar jih spremljajo kožne luske in ki jih ne moremo uspešno zdraviti s konvencionalnim zdravljenjem, kot so fototerapija, PUVA (psoralen in UVA) in retinoidi.

Citostatik: Vzdrževalno zdravljenje akutne limfoblastne levkemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pomembno opozorilo v zvezi z odmerjanjem zdravila Metotreksat Ebewe (metotreksat)

Zdravilo Metotreksat Ebewe (metotreksat) se sme za zdravljenje revmatoidnega artritisa in psoriazе uporabljati **samo enkrat na teden**. Nepravilno odmerjanje zdravila Metotreksat Ebewe (metotreksat) lahko povzroči resne neželene učinke, vključno s smrtjo. Zelo pozorno preberite to poglavje v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Metotreksat smejo predpisovati samo zdravniki s strokovnim znanjem glede uporabe metotreksata in s popolnim razumevanjem tveganj zdravljenja z metotreksatom.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora dan jemanja navesti na receptu. Predpisovalec mora zagotoviti, da se bodo bolniki ali njihovi skrbniki zmožni držati režima odmerjanja enkrat na teden.

Odmerjanje: Tablete je treba zaužiti 1 uro pred obrokom ali 1,5 – 2 uri po njem.

Revmatoidni artritis in luskavica: Zdravilo smejo predpisati le specialisti dermatologije, revmatologije in interne medicine.

Luskavica:

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg enkrat na teden v enkratnem odmerku. Odmerek se povečuje za 2,5 mg na teden.

Revmatoidni artritis:

Začetni odmerek je 7,5 mg (10 mg) tedensko, dan v enkratnem odmerku, s povečevanjem odmerka po 5 mg vsak mesec do največjega še sprejemljivega odmerka 25 (30) mg/teden; v primeru neustreznega kliničnega odziva ali intolerance se daje zdravilo parenteralno.

Učinek zdravljenja se običajno doseže v 6 tednih, bolnikovo stanje pa se izboljša po nadaljnjih 12 tednih ali kasneje. Če po 6 – 8 tednih ni odziva in če ni opaziti znakov toksičnosti, se lahko odmerek postopoma povečuje kot je opisano zgoraj.

Če po 8 tednih zdravljenja z maksimalnim odmerkom ni odziva, je treba zdravljenje z metotreksatom prekiniti. Če se odziv na zdravljenje pokaže, je treba vzdrževalni odmerek zmanjšati do najmanjšega možnega odmerka. Optimalen čas trajanja zdravljenja za sedaj ni znan, vendar začasni podatki kažejo, da se začetni učinek ohrani vsaj 2 leti, če se zdravljenje nadaljuje. Če se zdravljenje prekine, se lahko simptomi povrnejo v 3 – 6 tednih.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih s poliartikularnimi oblikami juvenilnega idiopatičnega artritisa (JIA)

Priporočeni odmerek znaša 10 – 15 mg/m² telesne površine/teden. V primeru neodzivanja na priporočeni odmerek se lahko odmerek poveča do 20 mg/m² telesne površine/teden. Pri povečanju odmerka je treba bolnika pogosteje nadzorovati.

Bolnike z JIA je treba vedno napotiti na revmatološki oddelek, specializiran 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).

Citostatik:

Možni so peroralni odmerki do 30 mg/m², večje odmerke pa je treba dati parenteralno.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic je treba metotreksat dajati previdno. Odmerek je treba prilagoditi, kot sledi:

Očistek kreatinina (ml/min)

> 50 100 %

20–50 50 %

< 20 metotreksata se ne sme uporabiti

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s signifikantno obstoječo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če jo je povzročil alkohol, dajemo metotreksat, če sploh, z veliko previdnostjo. Če so vrednosti bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), je metotreksat kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Metotreksata se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na metotreksat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda jetrna okvara [bilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l)];
- zloraba alkohola;
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 20 ml/min ali vrednosti serumskega kreatinina višje od 2 mg/ml (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4));
- predhodno obstoječe krvne diskrazije, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali huda anemija;
- imunska pomankljivost;
- hujše, akutne ali kronične okužbe, kot sta tuberkuloza in HIV;
- stomatitis, razjede v ustni votlini in potrjena aktivna ulkusna bolezen želodca ali črevesja;
- nosečnost ali dojenje (glejte poglavje 4.6);
- sočasno cepljenje z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora dan jemanja določiti na receptu.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora poskrbeti, da bolniki razumejo, da smejo zdravilo Metotreksat Ebewe (metotreksat) jemati samo enkrat na teden.

Bolnikom je treba pojasniti, kako pomembno je, da upoštevajo navodilo o jemanju zdravila enkrat na teden.

Bolniki, ki prejemajo zdravljenje, morajo biti ustrezno nadzorovani, da se znaki morebitnih toksičnih učinkov ali neželeni učinki čim prej prepoznajo in ocenijo. Zato mora metotreksat dati ali dajanje nadzorovati zdravnik, ki je usposobljen in izkušen v zdravljenju z antimetaboliti.

Zaradi možnosti pojava hudih ali celo smrtnih toksičnih reakcij morajo biti bolniki popolnoma obveščeni o tveganjih zdravljenja (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi zastrupitve) in priporočenih varnostnih ukrepov. Obveščeni morajo biti o nujnosti takojšnjega posveta z zdravnikom v primeru pojava znakov zastrupitve, pa tudi o nujnosti naknadnega nadzora simptomov zastrupitve (vključno z rednimi laboratorijskimi testi).

Odmerki, večji od 20 mg/teden, so lahko povezani z znatno povečano toksičnostjo, zlasti z zaviranjem delovanja kostnega mozga.

Plodnost

Med zdravljenjem z metotreksatom in še kratek čas po njegovi prekinitvi so pri bolnikih poročali o motnjah plodnosti, oligospermiji, menstrualnih motnjah in amenoreji. Metotreksat vpliva tudi na spermatogenezo in oogenezo v času zdravljenja. Kaže, da ti učinki po prenehanju zdravljenja izzvenijo.

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). Pri neonkoloških indikacijah je treba pred uporabo zdravila Metotreksat Ebewe 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.

Toksičnost za kožo: Zaradi tveganja fototoksičnosti, se mora bolnik izogibati sončni svetlobi in solarijem. Dermatitis in sončne opekline, ki nastanejo zaradi sevanja, se lahko pri terapiji z metotreksatom ponovijo (povratna reakcija). Psoriatična žarišča se lahko pri UV-sevanju in sočasni uporabi metotreksata poslabšajo.

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi:

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

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 zdravljenjem (v prvih dveh tednih vsak teden in naslednji mesec na vsaka dva tedna; pozneje glede na število levkocitov in stabilnost bolnika, vsaj enkrat mesečno naslednjih šest mesecev in zatem vsaj vsake tri mesece):

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

- Preiskava ust in žrela glede sprememb na sluznici.
- 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 prekinitve uporabe zdravila in uvedbo ustreznega podpornega zdravljenja. Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o vseh znakih in simptomih, ki kažejo na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba pogosteje spremljati krvno sliko in trombocite. Med dolgotrajnim zdravljenjem z metotreksatom je treba izvajati biopsijo kostnega mozga.
- *Testi jetrne funkcije:* posebno pozornost je treba nameniti morebitnemu pojavu hepatotoksičnosti. Zdravljenje se ne sme začeti oziroma ga je treba prekiniti, če je prisotna ali se med zdravljenjem pojavi kakršna koli nenormalnost, odkrita z jetrnimi testi ali biopsijo jeter. Te abnormalnosti se praviloma povrnejo v normalno stanje v dveh tednih, nakar se lahko zdravljenje ponovno uvede po presoji zdravnika.

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 serumskih ravni albumina lahko kažejo 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.

Pri revmatoloških indikacijah ni dokazov, ki bi podpirali uporabo jetrne biopsije pri spremljanju hepatotoksičnosti. Pri bolnikih s psorizao je koristnost biopsije jeter pred in med zdravljenjem vprašljiva. Nadaljnje raziskave so potrebne za ugotovitev, ali serijski kemijski jetrni testi ali propeptid kolagena tipa III lahko zadovoljivo zaznajo hepatotoksičnost. Ti testi morajo razlikovati med bolniki brez dejavnikov tveganja in bolniki z dejavniki tveganja, na primer s predhodnim prekomernim uživanjem alkohola, konstantnim povišanjem jetrnih encimov, jetrno boleznijo v anamnezi, družinsko anamnezo dednih jetrnih bolezni, sladkorno boleznijo, debelostjo in predhodno izpostavljenostjo hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam in dolgotrajnemu zdravljenju z metotreksatom ali kumulativnim odmerkom 1,5 g ali več.

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

Zaradi morebitnih toksičnih učinkov na jetra med zdravljenjem z metotreksatom se ne smejo uporabljati druga hepatotoksična zdravila, razen če je nujno potrebno. Bolnik tudi ne sme uživati alkohola ali pa mora čim bolj zmanjšati njegovo količino (glejte poglavje 4.5). Še posebej skrbno spremljanje jetrnih encimov je potrebno pri bolnikih, ki sočasno 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 zvišanja ravni transaminaz.

- *Ledvično funkcijo* je treba spremljati s testi ledvične funkcije in analizo urina.
- Če je raven serumskega kreatinina povišana, 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.
- Veliki odmerki metotreksata lahko povzročijo obarjanje metotreksata ali njegovih metabolitov v ledvičnih tubulih, kar še poveča nevarnost poškodb ledvic. Če se uporablja velik odmerek metotreksata, je priporočena preprečitev obarjanja z alkaliziranjem urina, da se zagotovi visoko stopnjo diureze.
Če je funkcija ledvic oslABLJENA (na primer pri starejših bolnikih), je treba izvajati pogostejši nadzor. To se nanaša zlasti na primere sočasnega jemanja zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata ali povzročajo okvare ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), ali zdravil, ki lahko motijo tvorbo krvi. Pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja, kot je okvarjeno delovanje ledvic (tudi če je mejno), sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ni priporočena. Tudi dehidracija lahko poveča toksičnost metotreksata.
- *Dihala*
Bolnika je treba izprašati glede morebitne okvare delovanja pljuč in po potrebi opraviti testiranje delovanja pljuč.
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 ter jih je treba spremljati ob

vsakem nadaljnjem obisku pri zdravniku. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav pljučnice in jim svetovati, naj nemudoma obiščejo zdravnika, če se pojavita 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, je treba zdravljenje z metotreksatom prekiniti in opraviti celovito preiskavo (vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša) za izključitev okužbe in prisotnosti tumorjev. Ob sumu na pljučno bolezen, sproženo z metotreksatom, je treba začeti zdravljenje s kortikosteroidi, medtem ko se zdravljenja z metotreksatom ne sme ponovno uvesti.

Z metotreksatom sprožena pljučna bolezen ni bila vedno popolnoma reverzibilna.

Pulmonalni simptomi zahtevajo hitro diagnozo in prekinitve zdravljenja z metotreksatom. Z metotreksatom sprožene pljučne bolezni, na primer pljučnica, se lahko pojavijo nenadoma kadar koli med zdravljenjem, niso vedno popolnoma reverzibilne in so o njih poročali pri uporabi vseh odmerkov (vključno z majhnimi odmerki 7,5 mg tedensko).

Med zdravljenjem z metotreksatom lahko pride do oportunistične okužbe, vključno s pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis carinii* in 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.

- Metotreksat lahko zaradi učinka na imunski sistem spremeni odziv na cepljenje ter vpliva na rezultate imunoloških preiskav. Cepljenja z živimi cepivi se med zdravljenjem ne sme izvajati.
- Pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi. V tem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfomi ne kažejo znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.
- Pri bolnikih s patološkim kopičenjem tekočin v telesnih votlinah (»tretji prostor«), kot sta ascites ali plevralni izliv, je razpolovni čas izločanja metotreksata iz plazme podaljšan. Pred uvedbo zdravljenja 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 izzvenijo.

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

- Kot škodljiva učinka se lahko pojavita tudi driska in ulkusni stomatitis in zahtevata prekinitve zdravljenja. V nasprotnem primeru lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi perforacije črevesa. Če se pojavijo hematemeza, črna obarvanost blata ali prisotnost krvi v blatu, je treba zdravljenje prekiniti.

- Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.
- Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri tej populaciji uporaba zdravila Metotreksat Ebewe pri otrocih, mlajših od 3 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).
- Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko ponovno pojavijo dermatitis, povzročen z obsevanjem, ali sončne opekline (spominska reakcija). Med obsevanjem z UV-žarki se lahko ob sočasni uporabi metotreksata psoriatične lezije poslabšajo.
- Pri onkoloških bolnikih, ki so prejeli metotreksat, so poročali o encefalopatiji/levkoencefalopatiji. Ne moremo je izključiti tudi pri neonkoloških bolnikih.

Zdravilo Metotreksat Ebewe tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pred aplikacijo zdravila Metotreksat Ebewe je treba izključiti nosečnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)

V poskusih pri živalih so **nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)**, vključno s salicilno kislino, zmanjšala tubularno izločanje metotreksata in posledično povečala njegove toksične učinke. Vendar pa v kliničnih študijah pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, v katerih so bila sočasno dana nesteroidna protivnetna zdravila in salicilna kislina, ni bilo opaziti porasta neželenih učinkov. Zdravljenje revmatoidnega artritisa s temi zdravili se lahko nadaljuje med zdravljenjem z nizkimi odmerki metotreksata, vendar le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Hepatotoksična/hematotoksična zdravila in alkohol

Redno **uživanje alkohola** in uporaba dodatnih **hepatotoksičnih zdravil** poveča verjetnost hepatotoksičnih učinkov metotreksata.

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom uporabljajo druga potencialno hepatotoksična in hematotoksična zdravila (npr. **leflunomid, azatioprin, sulfasalazin ali retinoide**), je treba skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane hepatotoksičnosti.

Uživanju **alkohola** se je treba med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Ebewe izogibati.

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

Medsebojno delovanje zaradi farmakokinetičnih parametrov

Treba se je zavedati, da metotreksat farmakokinetično inteeagira 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 z vezavo na serumski albumin ter povečajo njegovo biološko uporabnost in toksičnost (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, glukopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako da lahko pride do povečane koncentracije metotreksata v serumu s sočasno hematološko in gastrointestinalno toksičnostjo.

Peroralni antibiotiki

Peroralni antibiotiki kot **so tetraciklini, kloramfenikol in antibiotiki širokega spektra, ki se ne absorbirajo**, lahko zmanjšajo črevesno absorpcijo metotreksata ali vplivajo na enterohepatično cirkulacijo zaradi zaviranja črevesne flore ali supresije bakterijske presnove metotreksata.

Zdravila, ki vplivajo na kostni mozeg

V primeru predhodnega zdravljenja z zdravili, ki lahko imajo neželene učinke na kostni mozeg (npr. **sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin**), je treba upoštevati možnost izrazitih motenj hematopoeze.

Folna kislina

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, ki vsebujejo folinsko kislino, ali vitaminskih pripravkov s folno kislino** ali njenimi derivati pa lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Antirevmatiki

Ob sočasni uporabi metotreksata in drugih **antirevmatičnih zdravil** (npr. spojin z zlatom, penicilamina, hidroksiklorokina, sulfasalazina, azatioprina, ciklosporina) na splošno ne pričakujemo povečanih toksičnih učinkov metotreksata.

Zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba **zaviralcev protonske črpalke** kot sta **omeprazol ali pantoprazol** lahko pripelje do interakcij: sočasno dajanje metotreksata in omeprazola je povzročilo zakasnjeno ledvično izločanje metotreksata. Pri sočasni uporabi s pantoprazolom so poročali o enem primeru zaviranja ledvičnega izločanja presnovka 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drgetanjem.

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 poročali v mnogih študijah le pri posameznih bolnikih.

Teofilin in kofein

Metoteksat lahko zmanjša očistek teofilina. Zato je pri sočasnem dajanju metotreksata treba v rednih časovnih presledkih nadzorovati vrednosti teofilina v krvi.

Prekomernemu uživanju pijač, ki vsebujejo **kofein ali teofilin** (kava, pijače s kofeinom, črni čaj), se je treba med zdravljenjem z metoteksatom 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.

Metoteksat povišuje vrednosti **merkaptopurinov** v plazmi, zato bo pri tej kombinaciji morda potrebna prilagoditev odmerkov.

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

Uporaba dušikovega oksida povečuje učinek metotreksata na presnovo folatov, kar povečuje toksičnost in lahko na primer povzroči hudo, nepredvidljivo mielosupresijo in stomatitis ter v primeru intratekalne uporabe povečano hudo, nepredvidljivo nevrotoksičnost. Čeprav se ta učinek lahko

zmanjša z apliciranjem kalcijevega folinata, se je treba sočasni uporabi dušikovega oksida in metotreksata izogibati.

Holestiramin lahko z vplivom na enterohepatični obtok poveča neledvično izločanje metotreksata.

Pri sočasni uporabi metotreksata z **drugimi citostatičnimi učinkovinami** je treba upoštevati, da je očistek metotreksata lahko zapoznel.

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

Nosečnost:

Med nosečnostjo je metotreksat kontraindiciran pri neonkoloških indikacijah (glejte poglavje 4.3). Če ženska zanosi med zdravljenjem z metotreksatom ali v obdobju do šest mesecev po koncu zdravljenja, se mora z zdravnikom posvetovati o tveganju za škodljive učinke na otroka, povezane z zdravljenjem, ter opraviti ultrazvočne preiskave za potrditev normalnega razvoja plodu. Študije pri živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, zlasti med prvim trimesečjem (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je bilo, da je metotreksat za ljudi teratogen; poročali so o smrti 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 priložne 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 med nosečnostjo, višjim od 30 mg/teden, ni na voljo dovolj podatkov, pričakujejo pa se višje stopnje spontanih splavov in kongenitalnih malformacij, zlasti pri odmerkih, ki se pogosto uporabljajo pri onkoloških indikacijah..

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

Pri onkoloških indikacijah se metotreksata med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, ne sme dajati. V vsakem posameznem primeru je treba prednost zdravljenja pretehtati glede na morebitno tveganje za plod. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem metotreksata zanosi, jo je treba obvestiti o možnem tveganju za plod.

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 tveganjem za

malformacije, 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 klinično potrebno (npr. po vsaki prekinitvi 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 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 dojenih otrocih, 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 zmanjšanje plodnosti. Ugotovljeno je bilo, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo. Pri onkoloških indikacijah se ženskam, ki nameravajo zanositi, svetuje, da se posvetujejo s centrom za gensko svetovanje, če je mogoče, pred zdravljenjem, moški pa se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati o možnosti shranitve sperme, ker je metotreksat pri višjih odmerkih lahko genotoksičen (glejte oddelek 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med uporabo metotreksata se lahko pojavijo neželeni učinki na centralno živčevje, kot so utrujenost in zmedenost. Zdravilo Metotreksat Ebewe ima majhen do 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 metotreksata. Ker se lahko resne neželene reakcije pojavijo že pri majhnih odmerkih, je nujno, da zdravnik redno nadzoruje bolnike v krajših časovnih razmikih.

Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih prepoznamo dovolj zgodaj. Ob pojavu teh reakcij je treba zmanjšati 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 preglednici so opredeljeni 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).

Pod preglednico so navedeni dodatni podatki.

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, histoplazmozi in kriptokokni mikozi ter razsejanemu herpesu simpleksu.	
Srčne bolezni				perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*		levkocitopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija, agranulocitoza, motnje hematopoeze	megaloblastna anemija	hudo zaviranje delovanja kostnega mozga, aplastična anemija, limfadenopatija, motnje v proliferaciji limfe (glejte opis spodaj) (deloma povratne), eozinofilija, nevtropenija. Prvi znaki teh življenje ogrožajočih zapletov so lahko: zvišana telesna temperatura, vneto žrelo, razjede ustne sluznice, gripi podobne težave, huda izčrpanost, epistaksa in dermatoragija. Uporabo metotreksata je treba nemudoma prekiniti, če se število krvnih celic občutno zmanjša.	
Bolezni imunskega sistema*			alergijske reakcije, anafilaktični šok		imunosupresija, hipogamaglobulinemija	
Presnovne motnje in motnje prehranjevanja			sladkorna bolezen			

Psihiatrične motnje			depresija	nihanja razpoloženja	nespečnost	
Bolezni živčevja		glavobol, utrujenost, zaspanost	vrtočlavinica, zmedenost, krči		bolečina, mišična astenija ali parestezije okončin, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), akutni aseptični meningitis z meningizmom (paraliza, bruhanje)	levkopatija
Očesne bolezni				hude motnje vida	konjunktivitis, retinopatija	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				Posamezni primeri limfoma, ki se je po prenehanju zdravljenja z metotreksatom v številnih primerih ublažil; nedavna študija ni potrdila, da bi zdravljenje z metotreksatom povečalo pojavnost limfomov.	Sindrom lize tumorja	
Žilne bolezni			vaskulitis	hipotenzija, tromboembolični dogodki (vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebitisom, globokovensko 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 odmerek metotreksata in trajanje zdravljenja)	pljučna fibroza	faringitis, apneja, bronhialni astmi podobne reakcije s kašljem, dispnejo, patološkimi rezultati testov pljučne funkcije	pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis carinii</i> in druge okužbe pljuč, kronična obstruktivna pljučna bolezen, plevralni izliv	pljučna alveolarna krvavitev*

		<p>Tipični simptomi: splošna bolezen; suh, dražec kašelj, kratka sapa, ki vodi do dispneje v mirovanju, bolečina v prsih, vročina. Če se pojavi sum na te zaplete, je treba zdravljenje z metotreksatom takoj prekiniti in izključiti okužbe (vključno s pljučnico).</p>				
Bolezni prebavil*	<p>izguba apetita, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, vnetje in razjede na sluznici ust in žrela (zlasti v prvih 24–48 urah po aplikaciji metotreksata), stomatitis, dispepsija</p>	<p>driska (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi metotreksata)</p>	<p>gastro-intestinalne razjede in krvavitve</p>	<p>enteritis, črno blato, gingivitis, malabsorpcija</p>	<p>hematemeza, toksični megakolon</p>	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, [GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza) in bilirubina</p>		<p>razvoj zamaščenih jeter, jetrna fibroza in ciroza (pojavi se pogosto kljub redno nadzorovanim, normalnim vrednostim jetrnih encimov), padec serumskega albumina</p>	<p>akutni hepatitis in hepatotoksičnost</p>	<p>reaktivacija kroničnega hepatitisa, akutna jetrna degeneracija, odpoved jeter. Nadalje so opazili hepatitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa, in jetrno insuficienco (glejte tudi opozorila glede jetrne biopsije v poglavju 4.4).</p>	
Bolezni kože in podkožja		<p>izpuščaj, eritem, srbenje</p>	<p>koprivnica, fotosenzibilizacija, povečana pigmentacija kože, izpadanje las, moteno</p>	<p>porast pigmentacijskih sprememb na nohtih, oniholiza, akne, petehije,</p>	<p>akutna zanohtnica (paronihija), turavost, teleangiektazija, hidradenitis</p>	

			celjenje ran, povečanje revmatoidnih vozličev, pasovec, boleče lezije psoriatičnih leh, (Psoriatične spremembe se lahko pod vplivom UV svetlobe pri sočasnem zdravljenju z metotreksatom poslabšajo (glejte tudi poglavje 4.4); hude toksične reakcije: angiitis, izbruh herpetiformnega kožnega izpuščaja, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	ekhimoze, multiformni eritem, izbruh kožnih eritematoznih sprememb		
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	ledvična odpoved, oligurija, anurija, azotemija	proteinurija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					zvišana telesna temperatura	
Motnje reprodukcije in dojk			vnetje in ulceracija nožnice	oligospermija, menstrualne motnje	izguba libida, impotenca, nožnični izcedek, neplodnost, ginekomastija	

*(o tem so poročali pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah)

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

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

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 po prevelikem odmerjanju simptomi niso pojavili.

Poročali so o smrtnih primerih zaradi sepse, septičnega šoka, ledvične odpovedi in aplastične anemije.

b) Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Kalcijev folinat je specifični antidot za nevtralizacijo toksičnih neželenih učinkov metotreksata.

Po nenamernem prevelikem odmerjanju je treba dati bolniku intravenski ali intramuskularni odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali večji od odmerka metotreksata, v eni uri od prejetja prevelikega odmerka metotreksata. Kalcijev folinat se daje, dokler koncentracija metotreksata v serumu ne pade pod vrednost 10^{-7} mol/l.

Po izrazitem prevelikem odmerjanju sta včasih nujna hidracija in alkalizacija urina, da se prepreči obarjanje metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih. Niti hemodializa niti peritonealna dializa ne pospešita izločanja metotreksata. Pri uporabi akutne, intermitentne, visokopretočne hemodialize so poročali o učinkovitem očistku metotreksata.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriaznim artritisom ali psoriazo vulgaris lahko dajanje folne ali folinske kisline zmanjša toksičnost metotreksata (gastrointestinalne simptome, vnetje ustne sluznice, izpadanje las in povišanje ravni jetrnih encimov), glejte poglavje 4.5. Pred uporabo izdelkov s folno kislino je priporočeno spremljanje ravni vitamina B₁₂, ker lahko folna kislina prikrije obstoječe pomanjkanje vitamina B₁₂, zlasti pri odraslih, starejših od 50 let.

Poročali so o nekaterih, tudi smrtnih primerih prevelikega odmerjanja zaradi napačnega vnosa peroralnega metotreksata dnevno namesto tedensko. V teh primerih so bili simptomi, o katerih so običajno poročali, hematološke in gastrointestinalne reakcije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX03

Antimetaboliti, folna kislina in analogi, 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 z metotreksatom povzročeno povečanje zunajcelične koncentracije adenoza na mestih vnetja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni poti uporabe se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri dajanju manjših odmerkov (7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine) je povprečna biološka uporabnost metotreksata okoli 70 %, čeprav sta možni inter- in intraindividualna variabilnost (25–100 %). Maksimalne plazemske koncentracije se dosežejo 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 zlasti v jetrih, ledvicah in vranici lahko kopičijo visoke koncentracije metotreksata v obliki poliglutamatov, te se lahko ohranijo tudi več tednov ali mesecev. Pri aplikaciji majhnih odmerkov metotreksat prehaja v likvor v minimalni količini; pri velikih odmerkih (300 mg/kg telesne mase) so bile koncentracije, izmerjene v likvorju, med 4 in 7 µg/ml. Povprečni terminalni 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; enterohepatično kroženje je izrazito.

V primeru okvare delovanja ledvic je izločanje znatno upočasnjeno. Motnje izločanja pri jetrni insuficienci niso poznane.

Pri podganah in opicah metotreksat prehaja skozi placentarno bariero.

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 toksičnost

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

laktoza monohidrat

koruzni škrob

krompirjev škrob
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik za tablete (iz belega polipropilena) z belim pokrovom (polietilen).

2,5 mg tablete: 20, 25, 30, 50 in 100 tablet

5 mg tablete: 20 in 50 tablet

10 mg tablete: 10, 15, 30 in 50 tablet

PVC/PVDC-Alu pretisni omot

2,5 mg tablete: 50 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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/11/01948/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.09.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 08. 01. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2019