

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Ebewe 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 100 mg metotreksata.

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 500 mg metotreksata.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 1000 mg metotreksata.

Ena viala s 50 ml koncentrata vsebuje 5000 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml vsebuje 0,43 mmol (9,7 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
Bistra, temno rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Metotreksat je indiciran za zdravljenje različnih malignih obolenj, kot so akutna limfoblastna levkemija (ALL), rak dojke in osteosarkom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z metotreksatom mora začeti ali pri njem svetovati zdravnik z bogatimi izkušnjami s citostatičnim zdravljenjem.

Zdravilo Metotreksat Ebewe 100 mg/ml se daje intravensko.

Zdravilo Metotreksat Ebewe 100 mg/ml koncentrat za infundiranje ni primeren za intratekalno, intramuskularno ali intraarterijsko dajanje, ker bi bila potrebna skrajna razredčitev. Za te namene je treba uporabiti pripravke z nižjimi koncentracijami.

Zdravljenje z velikimi odmerki

Pri določenih vrstah novotvorb se lahko metotreksat uporablja v zelo velikih odmerkih (> 1 g). Bolezenska stanja, ki jih lahko uspešno zdravimo z velikimi odmerki metotreksata, bodisi samega ali sočasno z drugimi citostatiki, so akutna limfoblastna levkemija, osteogeni sarkom in določeni čvrsti tumorji. Veliki odmerki metotreksata se običajno dajejo v obliki 24-urne infuzije.

Odmerek se običajno izračuna na m<sup>2</sup> telesne površine.

Pri uporabi metotreksata v odmerkih, večjih od 500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, je potrebno zaščitno zdravljenje s kalcijevim folinatom. O zaščitnem zdravljenju je treba razmisliti tudi pri odmerkih 100–500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

Praviloma je začetni odmerek kalcijevega folinata 15 mg (6–12 mg/m<sup>2</sup>) in ga je treba dati 12–24 ur (največ 24 ur) po začetku infundiranja metotreksata. Enak odmerek se daje v 6-urnih presledkih

nadaljnjih 72 ur. Po nekaj parenteralnih odmerkih se lahko zdravljenje nadaljuje s peroralnimi oblikami.

48 ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti koncentracijo rezidualnega metotreksata. Če je koncentracija rezidualnega metotreksata  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ , bo morda treba povečati režim zaščitnega zdravljenja.

Poleg uporabe kalcijevega folinata se hitro izločanje metotreksata zagotavlja z:

- vzdrževanjem obsežnega izločanja seča (z ustrezno hidracijo),
- alkalizacijo seča (npr. z 8,4 % natrijevim hidrogenkarbonatom).

Delovanje ledvic je treba spremljati z vsakodnevnim merjenjem serumske ravni kreatinina.

Za podrobnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti kalcijevega folinata.

Če nastopijo simptomi levkopenije, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z metotreksatom.

Naslednji režimi zdravljenja so podani samo za zgled.

#### Akutna limfoblastna levkemija:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$  v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili, enkrat dnevno 4–6 tednov.
- $2,5 \text{ mg/kg}$  vsak drugi teden.
- Vzdrževalno zdravljenje z odmerkom  $30 \text{ mg/m}^2/\text{teden}$ .
- Režim z velikimi odmerki med 1 in  $12 \text{ g/m}^2$  (i. v., 1–6 h), ki se ponavlja na 1–3 tedne.
- $20 \text{ mg/m}^2$  v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili enkrat tedensko.

Pri otrocih:

- Za izboljšanje remisije ali pri vzdrževalnem zdravljenju so bili zaporedno uporabljeni intravenski odmerki do  $8.000 \text{ mg/m}^2$  (s poznejšim dajanjem levkovorina). Pri vzdrževalnem zdravljenju se dajejo peroralni odmerki do  $20 \text{ mg/m}^2/\text{teden}$  sočasno z intravensko aplikacijo in intratekalno profilakso osrednjega živčevja (glejte spodaj).

Pri odraslih:

- Običajno je vzdrževalno zdravljenje z zaporedno uporabljenimi kombinacijami POMP in intratekalno profilakso osrednjega živčevja (glejte spodaj) z metotreksatom. Ob relapsu se lahko poskusi zdravljenje z velikimi odmerki metotreksata.

#### Rak dojke:

- $40 \text{ mg/m}^2$  i. v. v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili na 1. dan ali na 1. in 3. dan ali na 1. in 8. dan ali trikrat letno.
- Metotreksat je del režima CMF, pri čemer je odmerek metotreksata običajno  $40 \text{ mg}$  i. v. na 1. in 8. dan. Zdravljenje se ponavlja s tritedenskimi premori.

#### Osteosarkom

Učinkovito kombinirano zdravljenje zahteva sočasno dajanje več citotoksičnih kemoterapevtikov. Poleg metotreksata v velikih odmerkih z zaščito s kalcijevim folinatom se lahko dajejo doksorubicin, cisplatin ali kombinacija bleomicina, ciklofosfamida in daktinomicina (BCD). Začetni odmerek pri zdravljenju z velikimi odmerki metotreksata je  $12 \text{ g/m}^2$ . Če ta odmerek ne zadošča za doseganje najvišje koncentracije v serumu, ki je  $10^{-3} \text{ M}$  ob koncu infuzije, se lahko pri naslednjih aplikacijah odmerek poveča na  $15 \text{ g/m}^2$ . Če bolnik bruha ali ne prenaša peroralnega zdravljenja, mu damo kalcijev folinat i. v. ali i. m.

#### Bolniki z okvaro delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z okvaro delovanjem ledvic je potrebna previdnost pri uporabi metotreksata. Odmerek je treba prilagoditi, kot je navedeno v preglednici:

% odmerka, ki ga je treba dati

očistek kreatinina (ml/min)

$\geq 50$  100 %

$20-50$  50 %

$< 20$  metotreksata se ne sme uporabiti

### Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Bolnikom z znatno obstoječo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če jo je povzročil alkohol, dajemo metotreksat, če sploh, z veliko previdnostjo. Metotreksat je kontraindiciran, če so vrednosti bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

### Starejši bolniki

Pri starejših je treba premisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšanega delovanja jeter in ledvic ter manjših zalog folatov, ki se pojavljajo pri višji starosti.

## **4.3 Kontraindikacije**

- 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 nad 2 mg/ml (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4)).
- Predhodno obstoječe krvne diskrazije, kot so hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali izrazita anemija.
- Resne, akutne ali kronične okužbe, kot sta tuberkuloza in HIV.
- Stomatitis, razjede v ustni votlini in potrjen aktivni gastrointestinalni ulkus.
- Nosečnost in dojenje (glejte tudi poglavje 4.6).
- Sočasno cepljenje z živimi cepivi.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolniki, ki prejemajo zdravljenje, morajo biti ustrezno nadzorovani, tako da se znaki morebitnih toksičnih učinkov ali neželeni učinki nemudoma 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 dobro obveščeni o tveganjih zdravljenja (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi zastrupitve) in o priporočenih varnostnih ukrepih. 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 zaviranjem delovanja kostnega mozga.

### 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.

Treba je preprečiti, da bi metotreksat prišel v stik s kožo in sluznicami. Kontaminirane dele izperite z veliko vode.

## Priporočene preiskave in varnostni ukrepi

### Pred začetkom zdravljenja ali pred nadaljevalnim zdravljenjem po obdobju premora:

Popolna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, jetrni encimi, bilirubin, serumski albumin, rentgenski pregled prsnega koša in 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.):

Pri povečanju odmerka je treba razmisliti tudi o pogostejšem spremljanju bolnikovega stanja. Še posebej starejše bolnike je treba pogosto spremljati za odkritje zgodnjih znakov toksičnosti.

- Preiskava ustne votline in žrela glede sprememb sluznice.
- Popolna krvna slika z diferencialno krvno sliko in štetjem levkocitov. Metotreksat lahko tudi pri na videz varnih odmerkih povzroči nenadno supresijo hematopoeze. V primeru vsakršnega znatnega zmanjšanja števila levkocitov ali trombocitov je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Bolniku je treba naročiti, naj poroča o vseh znakih in simptomih, ki kažejo na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba pozorneje spremljati krvno sliko in število trombocitov. Med dolgotrajnim zdravljenjem z metotreksatom je treba opravljati biopsije kostnega mozga.
- *Testi jetrne funkcije:* Posebno pozornost je treba nameniti pojavu škodljivih učinkov na jetra. Zdravljenje se ne sme pričeti oziroma ga je treba prekiniti, če testi jetrne funkcije ali jetrne biopsije pokažejo kakršne koli nepravilnosti, oziroma če se te razvijejo med zdravljenjem. Takšne nepravilnosti se načeloma normalizirajo v obdobju dveh tednov, nakar se lahko po zdravnikovi presoji zdravljenje nadaljuje.

Poročali so o začasnem dvakratnem ali trikratnem zvišanju ravni transaminaz nad zgornjo mejo normale pri 13–20 % bolnikov. Perzistentne anomalije z jetri povezanih encimov in/ali znižanje serumske ravni albumina lahko kažejo na hudo hepatotoksičnost.

Encimska diagnostika ne omogoča zanesljive napovedi razvoja morfološko zaznavne hepatotoksičnosti. To pomeni, da lahko v primeru normalnih vrednosti transaminaz jetrno fibrozo ugotovimo samo histološko, redkeje pa je lahko prisotna tudi hepatociroza. Pri stalnem zvišanju ravni jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Zaradi potencialno toksičnih učinkov na jetra bolnik med zdravljenjem ne sme uporabljati dodatnih hepatotoksičnih zdravil, *razen če je to nujno potrebno*, ter ne sme uživati alkohola ali mora močno zmanjšati njegovo količino (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba natančneje spremljati ravni jetrnih encimov. Enako je treba upoštevati tudi pri sočasni uporabi hematotoksičnih zdravil.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, odvisno od insulina, je po navadi potrebna povečana previdnost, saj se je v času zdravljenja z metotreksatom v posameznih primerih razvila hepatociroza brez občasnega zvišanja ravni transaminaz.

- *Ledvično funkcijo* spremljamo s testi ledvične funkcije in analizo urina. Če je vrednost kreatinina v serumu povečana, je treba odmerek zmanjšati. Če je vrednost kreatinina v serumu nad 2 mg/dl, se zdravljenja z metotreksatom ne sme izvajati. Ker se metotreksat izloča predvsem skozi ledvice, lahko v primeru ledvične insuficience pričakujemo povišane serumske koncentracije metotreksata, kar lahko povzroči hude neželene učinke. Veliki odmerki metotreksata lahko povzročijo obarjanje metotreksata ali njegovih metabolitov v ledvičnih tubulih, kar še poveča nevarnost poškodb ledvic. Če dajete velik odmerek

metotreksata, vam priporočamo, da preprečite obarjanje z alkaliziranjem urina in tako zagotovite visoko stopnjo diureze.

Če obstaja možnost okvare delovanja ledvic (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. Če so prisotni dejavniki tveganja, tudi mejne vrednosti okvare delovanja ledvic, sočasna uporaba nesteroidnih antiflogistikov ni priporočljiva. Tudi dehidracija lahko poveča toksičnost metotreksata.

- *Dihala*

Izpraševanje bolnika glede pojava simptomov okvarjenega delovanja pljuč in, če je potrebno, test 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), bolečine v prsnem košu in vročino. Bolnike je treba spremljati ob vsakem nadaljnjem obisku pri zdravniku. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav pljučnice in jim svetovati, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, 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, zdravljenje z metoteksatom prekinemo in opravimo celovito preiskavo (vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša), da izključimo okužbo in tumorje. Če se pojavi sum na pljučno bolezen, sproženo z metoteksatom, začnemo zdravljenje s kortikosteroidi, zdravljenja z metoteksatom pa ne smemo ponovno uvesti.

Pljučne bolezni, inducirane z metoteksatom, niso bile vedno popolnoma reverzibilne.

Pulmonalni simptomi zahtevajo hitro diagnozo in prekinitev zdravljenja z metoteksatom. Pljučne bolezni, inducirane z metoteksatom, npr. pljučnica, se lahko pojavijo akutno kadar koli med zdravljenjem in niso vedno popolnoma reverzibilne, o njih pa so poročali pri zdravljenju z vsemi odmerki (vključno z majhnimi odmerki 7,5 mg/teden).

Med zdravljenjem z metoteksatom lahko pride do oportunistične okužbe, vključno s pljučnico, ki jo povzroči *Pneumocystis carinii* in ima lahko smrtni izid. Če se pri bolniku izrazijo pljučni simptomi, je treba preučiti možnost s *Pneumocystis carinii* povzročene pljučnice.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvaro delovanja pljuč.

Posebna previdnost je potrebna v prisotnosti neaktivnih, kroničnih okužb (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ali C) zaradi možnosti aktivacije.

- Metoteksat lahko zaradi učinka na imunski sistem spremeni odziv na cepljenje in vpliva na rezultate imunoloških preiskav. Cepljenja z živimi cepivi med zdravljenjem ne smemo izvajati.
- Pri bolnikih, ki prejemajo majhne odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi. V tem primeru se mora uporaba metotreksata prekiniti. Če limfomi spontano ne izzvenijo, je treba uvesti citotoksično terapijo.
- Pri bolnikih z bolezenskim kopičenjem tekočine v telesnih votlinah (tretji prostor), kot sta ascites ali plevralni izlivi, je plazemski razpolovni čas metotreksata podaljšan. Plevralni izliv in ascites je treba drenirati pred začetkom zdravljenja z metoteksatom.

- Pogoji, ki pripeljejo do dehidracije, kot so bruhanje, driska in stomatitis, lahko povečajo toksičnost metotreksata zaradi zvišanih ravni zdravila. V teh primerih je treba uporabo metotreksata prekiniti, dokler simptomi ne izzvenijo.

Pomembno je odkriti bolnike z morebitno zvišano koncentracijo metotreksata v 48 urah po zdravljenju, drugače je lahko toksičnost metotreksata ireverzibilna.

- Kot škodljiva učinka se lahko pojavita tudi driska in ulkusni stomatitis, ki zahtevata prekinitev zdravljenja. V nasprotnem primeru lahko pride do hemoragičnega enteritisa in smrti zaradi perforacije črevesa. Če se pojavijo hematemeza, črno obarvanje blata ali kri v blatu, je treba zdravljenje prekiniti.
- Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.
- Uporaba zdravila pri otrocih, mlajših od 3 let, ni priporočljiva zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri tej populaciji (glejte poglavje 4.2).
- *Škodljivi učinki na kožo:* Zaradi tveganja za fototoksičnost se bolnik ne sme izpostavljati sončni svetlobi ali uporabljati solarija. Poročali so o dermatitisu zaradi sevanja in o sončnih opeklinah, ki se lahko ponovno pojavijo med zdravljenjem z metotreksatom (»spominska reakcija«). Psoriatična žarišča se lahko poslabšajo med UV-obsevanjem in sočasno uporabo metotreksata.
- *Zdravljenje z velikimi odmerki:* Med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata je treba sočasno dajati folinsko kislino. Serumsko koncentracija metotreksata je pomemben pokazatelj, kako dolgo je treba nadaljevati dajanje folinske kisline. 48 ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti vrednost rezidualnega metotreksata. Če je vrednost rezidualnega metotreksata < 0,5 μmol/l, dodatno zdravljenje s folinsko kislino ni potrebno.
- Pri onkoloških bolnikih, ki so prejeli metotreksat, so poročali o encefalopatiji/levkoencefalopatiji.

To zdravilo vsebuje 0,43mmol (ali 9.7 mg) natrija na ml.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metotreksat se običajno uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki. Pri kombiniranem zdravljenju z zdravili, ki imajo enak farmakološki učinek, lahko pričakujemo aditivno toksičnost, zlasti zaviranje delovanja kostnega mozga ter ledvično, gastrointestinalno in pulmonalno toksičnost (glejte poglavje 4.4).

##### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

V poskusih pri živalih so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s salicilno kislino, povzročila zmanjšano tubularno izločanje metotreksata in posledično povečala njegove toksične učinke. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata bo morda potrebno prenehanje uporabe NSAID, odvisno od resnosti neželenih učinkov.

##### Hepatotoksična/hematotoksična zdravila in alkohol

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

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom prejemajo druga potencialno hepatotoksična in hematotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin ali retinoide), je treba skrbno nadzorovati zaradi možnosti povečane hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme uživati alkohola. Dajanje dodatnih hematotoksičnih zdravil (npr. metamizola) poveča verjetnost hudih hematotoksičnih učinkov metotreksata.

### Medsebojno delovanje zaradi farmakokinetičnih parametrov

Treba se je zavedati, da metotreksat farmakokinetično interagira z antikonvulzivi (znižujejo koncentracijo metotreksata v krvi) in 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 vezave na serumski albumin ter povečajo njegovo biološko uporabnost (posredno povečanje odmerka).

Tudi probenecid in šibke organske kisline lahko zmanjšajo obseg tubularnega izločanja metotreksata in 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 ter sočasne hematološke in gastrointestinalne toksičnosti.

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

### Zdravila, ki vplivajo na kostni mozeg

Pri (predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki lahko imajo neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), je treba upoštevati možnost izrazitih motenj hematopoeze med zdravljenjem z metotreksatom.

### 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 lahko zmanjša učinkovitost metotreksata.

### Protirevmatska zdravila

Sočasno zdravljenje z metotreksatom in osnovnimi zdravili proti revmatoidnemu artritisu (npr. s spojinami zlata, penicilaminom, hidroklorokinom, 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 samo pri posameznih bolnikih.

### Zaviralci protonske črpalke

Sočasno dajanje zaviralcev protonske črpalke, kot sta omeprazol in pantoprazol, lahko pripelje do interakcij: sočasno dajanje omeprazola in metotreksata je povzročilo zapoznelo izločanje metotreksata skozi ledvice, medtem ko so pri sočasnem dajanju pantoprazola poročali o enem primeru inhibicije ledvičnega izločanja presnovka 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drgetanjem.

### Teofilin in kofein

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

Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme čezmerno uživati pijač, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, pijače s kofeinom, črni čaj), saj se lahko učinkovitost metotreksata zmanjša zaradi možne interakcije med metotreksatom in metilksantini na adenozijskih receptorjih.

Sočasna uporaba metotreksata in leflunomida lahko poveča tveganje za nastanek pancitopenije. Metotreksat povišuje koncentracije 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 učinkovin, ki vplivajo na imunski sistem, 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 omili z apliciranjem kalcijevega folinata, se je treba sočasni uporabi dušikovega oksida in metotreksata izogibati.

Holestiramin lahko poveča neledvično izločanje metotreksata s prekinitvijo enterohepatične cirkulacije.

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 mehkega tkiva ali kosti.

Zaradi možnega delovanja na imunski sistem lahko metotreksat vpliva na izide cepljenja in 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*

Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Če pride do zanositve med zdravljenjem z metotreksatom in v obdobju do šest mesecev po njem, je treba bolnico seznaniti s tveganji 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 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 metotreksat ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju. V vsakem posameznem primeru je treba koristiti zdravljenja pretehtati glede na možno



tveganje za plod. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem z metotreksatom zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

#### *Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in 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 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 preventivni 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 zdravljenje postane nujno v času dojenja, 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. Pri onkoloških indikacijah naj se vse ženske, ki želijo zanositi, pred začetkom zdravljenja posvetujejo v ambulanti za genetsko svetovanje, moški pa naj se posvetujejo o možnosti shranitve semenske tekočine, saj je metotreksat v višjih odmerkih lahko genotoksičen (glejte poglavje 4.4).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Med zdravljenjem se lahko pojavijo simptomi osrednjega živčevja, kot sta utrujenost in zmedenost. Metotreksat 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 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 povratnih, 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 na morebiten ponoven pojav toksičnosti.

Neželeni učinki v preglednici so opredeljeni z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  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 naslednji neželeni učinki:

Po intramuskularni poti uporabe metotreksata se občasno na mestu injiciranja pojavijo lokalni neželeni učinki (pekoč občutek) ali poškodbe (tvorba sterilnega ognjka, propadanje maščobnega tkiva).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<b>Infekcijske in parazitske bolezni*</b>					sepsa, oportunistične okužbe (v nekaterih primerih so lahko smrtne), okužbe s citomegalovirusom. Poročali so tudi o nokardiozi, histoplazmozi in kriptokokni mikozi ter diseminiranem herpesu simpleksu.	
<b>Srčne bolezni</b>				perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada		
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema*</b>		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 reverzibilne), eozinofilija in nevtropenija. Prvi znaki teh življenjsko ogrožajočih zapletov so lahko: vročina, vneto žrelo, razjede ustne sluznice, gripi podobne težave, huda izčrpanost, epistaksa in dermatoragija.  Uporabo metotreksata je treba nemudoma prekiniti, če se število krvnih celic pomembno zmanjša.	

<b>Bolezni imunskega sistema*</b>			alergijske reakcije, anafilaktični šok		imunosupresija, hipogamaglobulinemija, alergijski vaskulitis	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			sladkorna bolezen			
<b>Psihiatrične motnje</b>			depresija	nihanje razpoloženja	nespečnost	
<b>Bolezni živčevja*</b>		glavobol, utrujenost, zaspanost	vrtočlavinica, zmedenost, krči		bolečina, mišična astenija ali parestezije okončin, spremenjeno zaznavanje okusa (kovinski okus), meningitis z meningizmom (paraliza, bruhanje)	levkoencefalopatija
<b>Očesne bolezni</b>				hujše motnje vida	konjunktivitis, retinopatija	
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			Posamezni primeri limfoma, ki se je po prenehanju zdravljenja z metotreksatom v številnih primerih ublažil. Nedavna študija ni pokazala, da bi zdravljenje z metotreksatom povečalo pojavnost limfomov.		Sindrom tumorske lize	
<b>Žilne bolezni</b>			vaskulitis (kot hudi toksični simptom)	hipotenzija, tromboembolični dogodki (vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebitisom, globoko vensko trombozo, trombozo mrežnične vene in pljučno embolijo)		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		Pljučni zapleti zaradi intersticijskega alveolitisa/ pnevmonitisa in s tem povezane smrti (neodvisno od odmerka metotreksata in	pljučna fibroza	faringitis, apneja, reakcije, podobne bronhialni astmi s kašljem, dispnejo in patološkimi rezultati testov pljučne funkcije	pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis carinii</i> , in druge okužbe pljuč, kronična obstruktivna pljučna bolezen	plevralni izliv

		trajanja zdravljenja). Značilni simptomi so lahko: splošna oslabelost, suh, dražeč kašelj, kratka sapa, ki pripelje do dispneje v mirovanju, bolečina v prsih, vročina. Ob sumu na te zaplete je treba zdravljenje z metotreksatom takoj prekiniti in izključiti okužbe (vključno s pljučnico).				
<b>Bolezni prebavil*</b>	izguba apetita, navzea, bruhanje, trebušna bolečina, vnetje in razjede na sluznicah ust in žrela (zlasti v prvih 24–48 urah po aplikaciji metotreksata)  stomatitis, dispepsija	driska (zlasti v prvih 24–48 urah po aplikaciji metotreksata)	gastrointestinalne razjede in krvavitve	enteritis, črno blato, gingivitis, malabsorpcija	hematemeza, toksični megakolon	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza in bilirubin)		razvoj zamašenih jeter, fibroze in ciroze (pogosto kljub redno nadzorovanim, normalnim vrednostim jetrnih encimov); znižanje ravni serumskega albumina	akutni hepatitis in hepatotoksičnost	reaktivacija kroničnega hepatitisa, akutna jetrna degeneracija  Nadalje so opazili hepatitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa, in jetrno insuficienco (glejte tudi opombe o jetrni biopsiji v poglavju 4.4).	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, eritem, srbenje	koprivnica, foto-senzibilizacija, povečana pigmentacija kože, izpadanje las, povečanje revmatoidnih vozličev, pasovec, boleče	porast pigmentacijskih sprememb na nohtih, oniholiza, akne, petehije, ekhimoze, multififormni eritem, izbruh kožnih	akutna zanohtnica (paronihija), turavost, teleangiektazija, hidradenitis	

			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)	eritematoznih sprememb		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			artralgija, mialgija, osteoporoza	stresni zlom		osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativni motnjami)
<b>Bolezni sečil</b>			vnetje in ulceracija sečnika (možno s hematurijo), disurija	ledvična odpoved, oligurija, anurija, azotemija	proteinurija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					vročina	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			vnetje in ulceracija nožnice	oligospermija, menstrualne motnje	izguba libida, impotenca, nožnični izcedek, neplodnost, ginekomastija	

Izgled in stopnja resnosti neželenih učinkov sta odvisna od velikosti odmerka in pogostnosti dajanja. Vendar se lahko tudi pri manjših odmerkih pojavijo hudi neželeni učinki, zato je nujno, da bolnike zdravnik redno spremlja v krajših časovnih intervalih.

#### 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](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### *Simptomi:*

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.

##### *Zdravljenje:*

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA01

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih učinkovin, imenovanih antimetaboliti (zaviralci celične presnove). Deluje s kompetitivno inhibicijo encima dihidrofolat-reduktaze in s tem zavira sintezo DNK. Ni še pojasnjeno, ali je njegova učinkovitost pri obvladovanju luskavice, psoriatičnega artritisa in kroničnega poliartritisa posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in koliko 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 (od  $7,5 \text{ mg/m}^2$  do  $80 \text{ mg/m}^2$  telesne površine) je povprečna biološka uporabnost metotreksata okoli 70 %, čeprav sta možni velika inter- in intraindividualna variabilnost (25–100 %). Najvišje plazemske koncentracije se dosežejo po 1–2 urah. Subkutana, intramuskularna in intravenska uporaba izkazujejo podobno biološko uporabnost. Približno 50 % metotreksata se veže na serumske beljakovine. Po porazdelitvi po telesnih tkivih se zlasti v jetrih, ledvicah in vranici lahko kopičijo visoke koncentracije metotreksata v obliki poliglutamatov, ki se lahko ohranijo tudi več tednov ali mesecev. Pri aplikaciji majhnih odmerkov metotreksat prehaja v likvor v minimalni količini; pri velikih odmerkih ( $300 \text{ mg/kg}$  telesne mase) so bile koncentracije, izmerjene v likvorju, med 4 in

7 µg/ml. Povprečni terminalni razpolovni čas je 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. Glavni presnovek je 7-hidroksimetotreksat.

Metotreksat se izloča, večinoma v nespremenjeni obliki, predvsem skozi ledvice 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 prisotnosti okvare delovanja ledvic je izločanje znatno upočasnjeno. Ni znano, da bi bilo pri jetrni insuficienci izločanje poslabšano.

Pri podganah in opicah metotreksat prehaja skozi placentalno 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 tumorogenega 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

natrijev hidroksid  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Močni oksidanti in kisline. Pri mešanju s klorpromazinijevim hidrokloridom, droperidolom, idarubicinom, metoklopramidijevim hidrokloridom, raztopino heparina, prednizolonijevim natrijevim fosfatom in prometazinijevim hidrokloridom se je tvorila oborina ali motna raztopina.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po odprtju 24 ur.

Kemijska in fizikalna stabilnost je dokazana za 24 ur. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za pogoje pri shranjevanju odgovoren uporabnik.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne vialo iz stekla tipa I po Ph.Eur.

Zdravilo Metotreksat Ebewe je na voljo v posameznem pakiranju z 1 vialo (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Zdravilo Metotreksat Ebewe je na voljo v več pakiranjih, ki vsebujejo 5 vial (500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml, 5000 mg/50 ml).

Viale so zaprte s klorobutilno zaporko, prevlečeno s fluoropolimerom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Parenteralni pripravki z metotreksatom ne vsebujejo protimikrobnih konzervansov. Zato je treba neporabljeno raztopino zavreči.

Parenteralne pripravke z metotreksatom lahko pripravite z naslednjimi intravenskimi raztopinami za infundiranje: 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 5 % raztopino glukoze, 10 % raztopino glukoze in Ringerjevega laktata.

Zdravilo Metotreksat Ebewe se ne sme mešati z drugimi zdravili v istem vsebniku za infundiranje.

### Ravnanje s citostatiki

S citostatiki sme ravnati samo ustrezno usposobljeno osebje in samo v prostorih, ki so za to ustrezno opremljeni. Delovne površine morajo biti prekrite s plastificiranim vpojnim papirjem, ki se po uporabi zavrže.

Treba je uporabljati zaščitne rokavice in očala, da se prepreči morebiten stik s kožo ali očmi.

Metotreksat ne povzroča mehurjev in praviloma ne povzroča poškodb na koži. Vseeno pa je treba kožo nemudoma izprati z vodo, če metotreksat pride v stik z njo. Prehodno skelenje se lahko ublaži z blago kremo. Če obstaja nevarnost, da je prišlo do absorpcije večje količine metotreksata (ne glede na način absorpcije), je treba uvesti zdravljenje z levkovorinom.

Nosečnice ne smejo ravnati s citostatiki.

Odpadni material je treba uničiti po standardnih bolnišničnih postopkih, ki veljajo za citotoksične snovi in so skladni z upošteveno zakonodajo na področju odstranjevanja nevarnih odpadkov.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG  
Mondseestrasse 1  
A-4866 Unterach  
Avstrija

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

H/11/01948/0013-018

## 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**

09.09.2019