

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 idiopatskega artritisa (otroci, starejši od 3 let), 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 o odmerjanju zdravila Metotreksat Ebewe (metotreksat)

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, aktivnega juvenilnega idiopatskega artritisa (JIA) in psoriaze se zdravilo Metotreksat Ebewe (metotreksat) **sme uporabljati samo enkrat na teden.**

Napake pri odmerjanju pri uporabi zdravila Metotreksat Ebewe (metotreksat) lahko povzročijo resne neželene učinke, vključno s smrtjo. Zelo natančno preberite to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila.

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

Zdravilo Metotreksat Ebewe se daje enkrat na teden.

Bolniku je treba izrecno povedati, da se zdravilo Metotreksat Ebewe aplicira **samo enkrat na teden.**

Predpisovalec naj navede dan jemanja na receptu.

Aplikacijo zdravila mora rutinsko izvajati 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.

Bolnike je treba poučiti in usposobiti glede pravilne tehnike injiciranja za samoaplikacijo metotreksata. Prvo injekcijo zdravila Metotreksat Ebewe je treba dati pod neposrednim zdravniškim nadzorom.

Odmerjanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom:

En teden pred pričetkom zdravljenja je priporočljiva parenteralna aplikacija poskusnega odmerka, da preverimo morebitno idiosinkratično neželjeno reakcijo.

Priporočeni začetni odmerek znaša 7,5 mg metotreksata enkrat na teden, 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. Lahko pa se uporabi večji začetni odmerek. Povprečni tedenski odmerek metotreksata je 15 mg - 20 mg. Ne smemo preseči tedenskega odmerka 25 mg. Odmerki, večji 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 najmanjšega možnega učinkovitega vzdrževalnega odmerka.

Simptomi se lahko ponovno pojavijo po prenehanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih (starejših od 3 let) in mladostnikih s poliartrikularnimi oblikami juvenilnega idiopatskega artritisa

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 pogosteje spremljati 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 idiopatskim 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 psoriaze ali psoriatičnega artritisa

Priporočeni začetni odmerek (za povprečno odraslo osebo s 70 kg telesne mase): za oceno toksičnosti je priporočljiv enkratni testni odmerek 2,5–5 mg.

Pri nespremenjenih laboratorijskih parametrih sledi 1 teden kasneje nadaljevanje s približno 7,5 mg. Odmerek se postopoma povečuje (v korakih po 5-7,5 mg na teden) ob spremljanju laboratorijskih parametrov, dokler ni dosežen optimalni rezultat zdravljenja. Tedenskega odmerka 25 mg metotreksata se na splošno ne sme prekoračiti.

Ko je želeni rezultat dosežen, je treba odmerek, kolikor je mogoče, postopno zmanjšati na najmanjši vzdrževalni odmerek, ki je še vedno učinkovit pri posameznem bolniku.

Odziv na zdravljenje se običajno pojavi po 4-8 tednih. Nato se zdravljenje nadaljuje ali prekine glede na klinično sliko in spremembe laboratorijskih parametrov.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba zdravilo Metotreksat Ebewe uporabljati previdno.

V spodnji preglednici so navedeni priporočeni začetni odmerki za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic; zaradi izrazite interindividualne farmakokinetične variabilnosti je lahko potrebna nadaljnja prilagoditev odmerka.

Kreatininski očistek (ml/min)	% standardnega določenega odmerka
> 80	100
~ 60-80	~ 63-75
<60	v poštev pride drugačno zdravljenje

Bolnikov z okvarjenim delovanjem jeter:

Pri bolnikih s hudo prisotno 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 bolniki

Pri starejših bolnikih je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšane jetrne in ledvične funkcije ter zaradi znižanih zalog folata z naraščajočo starostjo bolnika.

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

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

Trajanje in način aplikacije:

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 tudi poglavje 6.6.

O celotnem trajanju zdravljenja se odloči zdravnik.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati.

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

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

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

Revmatoidni artritis

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

Hujše oblike psoriaze in psoriatičnega artritisa

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

Opozorilo:

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;
- huda okvara jeter, prekomerno uživanje alkohola (z alkoholom povzročene ali druge kronične bolezni jeter), hude motnje delovanja ledvic (kreatininski očistek < 60 ml/min; glejte tudi poglavje 4.2), predhodno prisotne motnje delovanja hematopoetskega sistema;
- imunska pomanjkljivost;
- hude in/ali prisotne aktivne okužbe;
- stomatitis, razjede v prebavilih;
- nosečnost, dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora na recept zabeležiti dan vnosa.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora zagotoviti, da bolniki razumejo, da se sme metotreksat uporabiti samo enkrat na teden.

Bolnike je treba poučiti o pomembnosti upoštevanja uporabe enkrat na teden.

Bolniku je treba jasno sporočiti, da priporočeni odmerek dajemo tedensko in da je nenamerna dnevna aplikacija priporočenega odmerka povzročila smrtne zastrupitve (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.9). Zlasti pri starejših so poročali o smrtnih primerih po **nenamerni dnevni uporabi tedenskega odmerka**. Metotreksat smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo dovolj izkušenj z zdravljenjem z metotreksatom.

Plodnost in reprodukcija

Plodnost

Pri uporabi metotreksata so poročali o oligospermiji, menstrualni disfunkciji in amenoreji pri ljudeh med in kmalu po prenehanju zdravljenja ter okvari plodnosti z vplivom na spermatogenezo in oogenezo v času njegove uporabe - učinki, ki so ob prekinitvi zdravljenja predvidoma reverzibilni.

Teratogenost – tveganje za reprodukcijo

Metotreksat povzroča embriotoksičnost, splav in malformacije ploda pri ljudeh. Zato se je treba z bolnicami v rodni dobi pogovoriti o možnih učinkih na razmnoževanje, prekinitvi nosečnosti in prirojjenih malformacijah (glejte poglavje 4.6). Pred uporabo metotreksata je treba potrditi odsotnost nosečnosti. Če se zdravijo ženske v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Toksičnost

Psoriaza

Zaradi možnih hudih toksičnih reakcij (ki so lahko smrtne) se metotreksat lahko uporablja samo pri bolnikih s hudo in vztrajno obliko psoriaze, ki se ne odziva na drugo zdravljenje.

Bolnike, ki se zdravijo z metotreksatom, je treba skrbno spremljati, tako da se lahko znaki morebitnih toksičnih učinkov ali neželenih učinkov ugotovijo in ocenijo z minimalno zakasnitvijo.

Bolnike je treba obvestiti o možnih koristih in tveganjih zdravljenja z metotreksatom (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti). Poleg tega morajo biti obveščeni o nujnosti takojšnjega posveta z zdravnikom, če se pojavijo simptomi zastrupitve in so obveščeni o poznejšem nujnem spremljanju simptomov zastrupitve (vključno z laboratorijskimi testi).

Ukinitev zdravljenja z metotreksatom ne vodi vedno do popolne remisije neželenih učinkov.

Metotreksat se iz **patološko akumulirane tekočine v telesnih votlinah** ("tretji prostor"), kot so ascites ali plevralni izlivi, izloča počasi, kar povzroči podaljšanje razpolovnega časa izločanja iz plazme in nepričakovano toksičnost. Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom je treba izčrpati plevralni izliv in ascites.

Hematopoetski sistem

Metotreksat lahko zavre hematopoezo, povzroči anemijo, aplastično anemijo, pancitopenijo, levkopenijo, nevtropenijo in/ali trombocitopenijo. Prvi znaki teh življenjsko ogrožajočih zapletov so lahko: zvišana telesna temperatura, vneto grlo, razjede na ustni sluznici, gripi podobne težave, močna izčrpanost, epistaksa in dermatoragija.

Zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem pri geriatričnih bolnikih so poročali o **megaloplastni anemiji**.

Delovanje jeter

Zaradi možnega **hepatotoksičnega** učinka metotreksata se med zdravljenjem z metotreksatom odsvetuje sočasna uporaba dodatnih hepatotoksičnih zdravil ali zdravil, ki veljajo za hepatotoksična, ter uživanje alkohola oz. je potrebno zmanjšati njegovo uporabo.

Metotreksat lahko povzroči potencialno tveganje za akutni **hepatitis** in kronično potencialno smrtno **hepatotoksičnost** (fibrozo in cirozo), vendar se običajno pojavi le po daljši uporabi. Pogosto so opažena akutna povišanja ravni jetrnih encimov. Običajno so prehodne in asimptomatske in niso znaki nadaljnjih bolezni jeter.

Kronična toksičnost se običajno pojavi po daljši uporabi (običajno po 2 letih ali več) in po skupnem kumulativnem odmerku, večjem od 1,5 g. V študijah pri psoriatičnih bolnikih je bilo ugotovljeno, da je hepatotoksičnost povezana s celotnim kumulativnim odmerkom, toksičnost pa se poveča zaradi zlorabe alkohola, debelosti, sladkorne bolezni in naraščajoče starosti. Biopsija jeter, opravljena po daljši uporabi, je pogosto pokazala histološke spremembe; poročali so tudi o fibrozi in cirozi.

Metotreksat je sprožil **reaktivacijo okužbe s hepatitisom B ali poslabšanje okužb s hepatitisom C**, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Nekateri primeri reaktivacije hepatitisa B so se pojavili po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom. Za oceno klinično obstoječe bolezni jeter pri bolnikih s predhodno okužbo z virusom hepatitisa B ali C je treba opraviti klinične in laboratorijske preiskave. Posledično se lahko izkaže, da je zdravljenje z metotreksatom za nekatere bolnike neprimerno.

Poleg tega je v prisotnosti neaktivne kronične okužbe, kot sta herpes zoster ali tuberkuloza, potrebna posebna previdnost zaradi možne aktivacije.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, odvisno od insulina, je potrebna večja previdnost, saj se je pri zdravljenju z metotreksatom pojavila ciroza jeter, v posameznih primerih brez občasnega povečanja transaminaz.

Delovanje ledvic

Ker se metotreksat izloča predvsem preko ledvic, je pri okvarjenem delovanju ledvic pričakovati povečane, trajnejše koncentracije metotreksata v serumu, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (npr. starejši bolniki) je treba zaradi zakasnjene izločanja metotreksata metotreksat uporabljati zelo previdno in uporabiti majhne odmerke (glejte poglavje 4.2).

Kadar so prisotni dejavniki tveganja, kot je ledvična disfunkcija, vključno z blago ledvično okvaro, sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni priporočljivo.

Zdravljenje z metotreksatom lahko povzroči poslabšanje delovanja ledvic s povečanjem nekaterih laboratorijskih vrednosti (kreatinin, sečnina, sečna kislina v serumu), ki lahko povzročijo **akutno odpoved ledvic** z oligurijo/anurijo. Predvidoma je to posledica obarjanja metotreksata in njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih.

Gastrointestinalna toksičnost

Stanja, ki vodijo v dehidracijo, kot so bruhanje, driska, stomatitis, lahko povečajo toksičnost metotreksata zaradi povišanih koncentracij metotreksata. V teh primerih je treba uvesti podporno zdravljenje ter uporabo metotreksata prekiniti, dokler simptomi ne izzvenijo.

Če se pojavijo **ulcerozni stomatitis** ali **driska, hematemeza, črna obarvanost blata ali kri v blatu**, je treba zdravljenje prekiniti, ker se lahko pojavijo hemoragični enteritis in smrt zaradi perforacije črevesja.

Imunski sistem

Zaradi možnega učinka na imunski sistem lahko metotreksat spremeni rezultate cepljenja in preiskav (imunološki testi za ugotavljanje imunskega odziva). Cepljenje med zdravljenjem z metotreksatom je lahko neučinkovito.

Med zdravljenjem z metotreksatom se zaradi povečanega tveganja za okužbe **živa cepiva** ne smejo uporabljati.

Delovanje pljuč

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z **okvarjenim delovanjem pljuč**.

Pljučni zapleti, plevralni izliv, alveolitis ali **pnevmonitis** s simptomi, kot so suh kašelj, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, kašelj, bolečina v prsih, dispneja, hipoksemija in infiltrati pri obsevanju prsnega koša ali nespecifična pljučnica, ki se pojavijo med zdravljenjem z metotreksatom so lahko znaki nevarne okvare z možnim smrtnim izidom.

S pomočjo biopsije pljuč so bila ugotovljena različna stanja (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrati ali ne-kazeozni granulomi).

Ob sumu na te zaplete je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z metotreksatom in izvesti temeljito preiskavo za izključitev okužb in tumorjev.

Pljučne bolezni, ki jih povzroča metotreksat in se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem, niso bile vedno popolnoma reverzibilne. O njih so poročali že pri majhnih odmerkih - 7,5 mg/teden.

Poleg tega so o pljučni alveolarni krvavitvi pri uporabi metotreksata poročali pri revmatoloških in sorodnih indikacijah. Ta dogodek je lahko povezan tudi z vaskulitisom in drugimi obolenji. Pri sumu na pljučno alveolarno krvavitev je treba izvesti takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo potencialno smrtne **oportunistične okužbe**, vključno s pljučnico, povzročeno s *Pnevmocistis jirovecii*. Pri bolnikih s pljučnimi simptomi je treba upoštevati možnost pljučnice, povzročene s *Pnevmocistis jirovecii*.

Bolezni kože in podkožja

Po enkratni ali večkratni uporabi metotreksata so poročali o resnih, občasno smrtnih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Pri zdravljenju z metotreksatom se lahko znova pojavi dermatitis, povzročen z obsevanjem, ali sončne opekline (spominska reakcija). Psoriatične lezije se lahko poslabšajo pri sočasnem UV-sevanju in uporabi metotreksata.

Neoplazme

Med uporabo majhnih odmerkov metotreksata so občasno poročali o **pojavu malignih limfomov**; v nekaterih primerih so se ti zmanjšali po prenehanju zdravljenja z metotreksatom. Če se pojavijo limfomi, je treba zdravljenje z metotreksatom najprej prekiniti in le, če limfom ne izgine, uvesti ustrezno zdravljenje.

Živčni sistem

Intravenska uporaba metotreksata lahko povzroči **akutni encefalitis in akutno encefalopatijo** s smrtnim izidom.

Pri bolnikih, ki so dobivali metotreksat peroralno so poročali **levkoencefalopatiji**.

Dodatki folne kisline

Pomanjkanje folatov lahko poveča toksičnost metotreksata (glejte poglavje 4.5).

Uporaba folne kisline ali folinske kisline lahko zmanjša toksičnost metotreksata (gastrointestinalne simptome, stomatitis, alopecijo in povišanje ravni jetrnih encimov).

Pred jemanjem pripravkov s folno kislino je priporočeno preveriti raven vitamina B12, saj lahko vnos folata prekrije pomanjkanje vitamina B12, zlasti pri odraslih, starejših od 50 let.

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi:

Bolnike je treba med zdravljenjem z metotreksatom skrbno spremljati, vključno s preverjanjem ustrezne hidracije, alkalizacije urina, določanjem koncentracije metotreksata v serumu in delovanjem ledvic, da bi čimprej odkrili simptome zastrupitve.

Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom:

- celotna krvna slika (diferencialna krvna slika);
- jetrni encimi (ALT [GPT], AST [GOT], bilirubin);
- serumski albumin;
- rentgenski pregled prsnega koša;
- preiskave delovanja pljuč, če je potrebno;
- preiskave delovanja ledvic (če je potrebno s kreatininskim očistkom);
- če je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo;
- serološka preiskava za okužbo s hepatitisom (A, B, C).

Med zdravljenjem (v prvih dveh tednih enkrat na teden, v naslednjem mesecu pa enkrat na dva tedna; v nadaljevanju glede na število levkocitov in stabilnost bolnikovega stanja približno enkrat mesečno). O večji pogostnosti spremljanja je treba razmisliti tudi ob povečanju odmerka ali ko se koncentracije učinkovine povišajo (npr. zaradi dehidracije, povečane toksičnosti metotreksata).

1. Preiskava ust in žrela glede sprememb na sluznici.
2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov.
Uporabo metotreksata je treba pri značilnem zmanjšanju števila krvnih celic nemudoma prekiniti.
3. Spremljanje vrednosti jetrnih encimov v serumu:
Prehodno zvišanje jetrnih transaminaz za dva- do trikrat nad zgornjo mejo normalne vrednosti so opazili pri 13–20 % bolnikov. To navadno ni razlog za spremembo v shemi zdravljenja. Stalno povišane vrednosti jetrnih encimov in/ali znižanje serumskega albumina so lahko znak hude hepatotoksičnosti.

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.

Če zvišanje aktivnosti jetrnih encimov ne izzveni, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali nadaljnjih prekinitvah zdravljenja. Pri bolnikih s trajno okvaro jeter je treba z uporabo metotreksata vedno prenehati. Za najhujše oblike psoriaze glejte tudi točko 4 "Biopsija jeter".

4. Biopsija jeter:

Pri odločitvi glede izvedbe biopsije jeter je treba preučiti, ali bi lahko bile primerne alternativne metode (npr. določanje kolagenskega propeptida tipa III), ob upoštevanju trenutnih nacionalnih smernic in bolnikovega individualnega stanja.

V primeru dolgotrajnejšega zdravljenja hujših oblik **psoriaze vulgaris** z metotreksatom je treba opraviti biopsijo jeter zaradi hepatotoksičnega potenciala.

Pokazalo se je koristno razlikovati med bolniki z normalnim in zvišanim tveganjem za hepatotoksičnost.

a) Bolniki brez dejavnikov tveganja

Glede na trenutni standard medicinskega znanja biopsija jeter ni potrebna pred dosegom kumulativnega odmerka 1,0-1,5 g.

b) Bolniki z dejavniki tveganja

To so predvsem:

- zloraba alkohola v anamnezi
- vztrajno povišanje vrednosti jetrnih encimov
- hepatopatija v anamnezi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C
- družinska anamneza z dedno hepatopatijo.

Sekundarno (z morebitno manjšo relevantnostjo):

- sladkorna bolezen
- debelost
- izpostavljenost hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam v anamnezi.

Pri teh bolnikih je med ali kmalu po začetku zdravljenja z metotreksatom priporočena biopsija jeter. Ker majhen odstotek bolnikov po dveh do štirih mesecih iz različnih razlogov prekine zdravljenje, lahko prvo biopsijo odložimo na čas po tej začetni fazi. Opraviti jo je treba, če je predvideno daljše zdravljenje.

Ponavljajoče se biopsije jeter priporočamo po doseženem kumulativnem odmerku 1,0-1,5 g.

Pri hudih oblikah **revmatoidnega artritisa in artropatske psoriaze** predstavljata dejavnik tveganja za hepatotoksičnost starost bolnika ob uvajanju uporabe zdravila in trajanje zdravljenja. Dolgotrajne nepravilnosti, ugotovljene v preiskavah delovanja jeter pri bolnikih z revmatoidnim artritismom lahko nakazujejo fibrozo ali cirozo.

Biopsijo jeter je treba pred zdravljenjem opraviti samo pri bolnikih s sumom na predhodno prisotne bolezni jeter.

Pri bolnikih z ugotovljenimi nepravilnostmi v delovanju jeter, prisotnimi tudi med zdravljenjem z metotreksatom ali po njegovi prekinitvi, se med zdravljenjem priporoča izvajanje biopsije jeter.

V primeru zmerne fibroze ali ciroze je treba uporabo prekiniti; biopsija se v primeru blage fibroze ponovno priporoča po 6 mesecih.

V naslednjih primerih biopsija jeter ni potrebna:

- starejši bolniki
- bolniki z akutno boleznijo
- bolniki s kontraindikacijo za jetrno biopsijo (npr. nestabilnost srca, spremenjeni parametri strjevanja krvi)
- bolniki s kratko pričakovano življenjsko dobo

Ustrezno spremljanje, ki ga predpiše zdravnik v skladu z nacionalnimi in mednarodnimi smernicami, je bistveno za odločitve glede zdravljenja.

5. Spremljanje delovanja ledvic/vrednosti kreatinina v serumu

Če je serumski kreatinin povišan, je treba odmerek zdravila zmanjšati. Kadar vrednosti serumskega kreatinina presegajo 2 mg/dl in je očistek serumskega kreatinina manjši od 60 ml/min, se metotreksata ne sme uporabiti.

Če je delovanje ledvic oslabiljeno (npr. pri starejših bolnikih), je potrebno pogostejše spremljanje. 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.

6. Ocena dihal: bolnika je treba izprašati glede morebitne okvare delovanja pljuč. Pri bolezni pljuč (npr. intersticijski pljučnici), zlasti če so pri prvem pregledu ustrezne referenčne vrednosti, je potrebno izvesti preiskavo delovanja pljuč.

Pri naslednjih stanjih so lahko potrebni pogostejši pregledi:

- v začetni fazi zdravljenja
- pri spremembi odmerka
- pri povečanem tveganju za zvišane ravni metotreksata v krvi (npr. dehidracija, okvarjeno delovanje ledvic, dodatni ali povečani odmerek sočasno uporabljenih zdravil, kot so nesteroidna protivnetna zdravila).

Uporaba pri starejših

Za ugotovitev zgodnjih znakov toksičnosti je treba starejše bolnike pregledovati v kratkih časovnih razmikih. Odmerek metotreksata je treba prilagoditi zaradi višje starosti in zmanjšanega delovanja jeter in ledvic (glejte poglavje 4.2).

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih lahko metotreksat uvajajo in spremljajo le specialisti z zadostnimi izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju obstoječe motnje.

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

Uporaba didušikovega oksida povečuje učinek metotreksata na presnovo folatov, 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 izogibati sočasni uporabi didušikovega oksida in metotreksata.

L-asparaginaza med sočasno uporabo z metotreksatom deluje antagonistično na učinke metotreksata.

Pri poskusih na živalih so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s salicilno kislino, povzročila zmanjšano tubularno izločanje metotreksata in posledično povečala njegove toksične učinke.

Zato lahko ta zdravila in majhne odmerke metotreksata sočasno uporabljamo samo s previdnostjo. Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in še posebej velikih odmerkov metotreksata so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno s smrtjo, nepričakovano močno supresijo kostnega mozga, aplastično anemijo in gastrointestinalno toksičnostjo.

V prisotnosti dejavnikov tveganja, npr. pri mejnem delovanju ledvic, sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata ni priporočljiva.

Kombinirane uporabe metotreksata z DMARD (npr. soli zlata, penicilamin, hidroksiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) niso preučevali in povečanja toksičnosti metotreksata ni mogoče izključiti.

Sočasna uporaba **zaviralcev protonske črpalke** (omeprazola, pantoprazola, lansoprazola) lahko povzroči zapoznelo ali zavrto izločanje metotreksata skozi ledvice in lahko povzroči zvišane ravni metotreksata v plazmi s kliničnimi znaki in simptomi toksičnosti metotreksata. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost.

Hepatotoksičnost metotreksata se lahko poveča pri rednem uživanju alkohola ali uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, npr. **azatioprina, leflunomida, retinoidov, sulfasalazina**. Bolnike, ki jemljejo hepatotoksična zdravila, je treba skrbno spremljati. Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati uživanju alkohola.

Naslednja zdravila lahko povečajo biološko uporabnost metotreksata (posredno povečanje odmerka) in povečajo njegovo toksičnost zaradi **prerazporeditve metotreksata iz vezave na plazemske beljakovine**: amidopirinski derivati, para-aminobenzojska kislina, barbiturati, doksorubicin, peroralni kontraceptivi, fenilbutazon, fenitoin, probenecid, salicilati, sulfonamidi, tetraciklini, pomirjevala, sulfonilsečnine, penicilini, pristinamicin in kloramfenikol. Zato je treba sočasno uporabo metotreksata skrbno spremljati.

Naslednja zdravila lahko povzročijo **zmanjšanje tubularne sekrecije** in posledično povečano toksičnost metotreksata, zlasti v območju majhnega odmerka: para-aminohipurna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, probenecid, salicilati, sulfonamidi in druge šibke organske kisline; zmanjšajo lahko tubularno sekrecijo metotreksata in s tem povzročijo tudi posredno zvečanje odmerka. Zato je treba sočasno uporabo metotreksata skrbno spremljati.

Penicilini in sulfonamidi lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako pride do povečanih serumskih koncentracij metotreksata in sočasne hematološke in gastrointestinalne toksičnosti.

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

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

Pri (**predhodnem**) zdravljenju z zdravili, ki lahko imajo neželene učinke na kostni mozeg (npr. amidopirinski derivati, kloramfenikol, fenitoin, pirimetamin, sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, citostatiki), je treba pri zdravljenju z metotreksatom 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 vpliva na učinkovitost 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 preskušanih poročali le pri posameznih primerih.

Metotreksat lahko zmanjša očistek **teofilina**. Zato je treba spremljati 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 zmanjša učinkovitost metotreksata zaradi možne interakcije metotreksata in metilksantinov na adenozijskih receptorjih.

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

Pri sočasni uporabi **triamterena** in metotreksata so opisani primeri supresije kostnega mozga in znižane koncentracije folata.

Pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat za zdravljenje psoriaze, je **amidaron** povzročil ulceracijo kožnih lezij.

Nekateri bolniki s psoriazo so poročali o kožnem raku z metotreksatom in **terapijo PUVA**.

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

Med zdravljenjem z metotreksatom se sočasnega **cepljenja z živimi cepivi** ne sme izvajati (glejte poglavje 4.4).

Poročali so, da sočasno jemanje **levetiracetama** in metotreksata zmanjšuje očistek metotreksata, kar ima za posledico povečano/podaljšano koncentracijo metotreksata v krvi do potencialno toksičnih koncentracij. Koncentracije metotreksata in levetiracetama v krvi je treba skrbno spremljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema zdraviloma.

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 seznaniti s tveganjem za malformacije, povezane 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 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 majhnim odmerkom metotreksata (manj kot 30 mg/teden). Pri večjih 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 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, ter opraviti ultrazvočne preiskave za potrditev normalnega razvoja plodu.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, 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, zastoje rasti ploda in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo.

- Spontani splavi so bili ugotovljeni pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih majhnim 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 %.
- Resne prirojene okvare so bile ugotovljene pri 6,6 % živorojenih otrok pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene majhnim 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, večjim od 30 mg/teden, ni na voljo dovolj podatkov, pričakujejo pa se večje stopnje spontanega splavov in kongenitalnih malformacij.

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

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, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se med uporabo metotreksata lahko pojavijo neželeni učinki na osrednje živčevje, kot sta utrujenost in vrtoglavica, se lahko sposobnost vožnje in/ali upravljanja strojev v posameznih primerih poslabša (glejte poglavje 4.8). To se v večji meri izrazi pri sočasni uporabi alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pojavnost in resnost neželenih učinkov sta običajno odvisni od odmerka in pogostnosti prejemanja metotreksata. Ker se lahko resne neželene reakcije pojavijo že pri majhnih odmerkih in v katerem koli času med zdravljenjem, je nujno, da zdravnik redno spremlja bolnike v krajših časovnih razmikih. Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih prepoznamo dovolj zgodaj. Vendar lahko nekatere hude neželene učinke, ki so navedeni spodaj, povzročijo v zelo redkih primerih nenadno smrt. Ob pojavu teh neželenih učinkov je treba glede na resnost in jakost neželenih učinkov zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje ter izvesti ustrezne protiukrepe (glejte poglavje 4.9). Pri ponovni uvedbi zdravljenja z metotretksatom je potrebna previdnost, skrbno ovrednotenje nujnosti ponovnega zdravljenja in povečana pozornost glede ponovnega pojava toksičnosti.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so trombocitopenija, levkopenija, glavobol, vrtoglavica, kašelj, izguba apetita, driska, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, ulcerozni stomatitis (zlasti v prvih 24 do 48 urah po uporabi metotreksata), povišanje ravni jetrnih encimov in bilirubina, alopecija, znižan očistek kreatinina, utrujenost in splošno slabo počutje.

Ulcerozni stomatitis je običajno prvi znak 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).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		herpes zoster	oportunistične okužbe (v nekaterih primerih so lahko smrtne)	sepsa (vključno s smrtnimi primeri)	herpes simpleks, hepatitis, histoplazmoza, kriptokokoza, okužba s citomegalovirusom (vključno s pljučnico), diseminiran herpes simpleks, nokardioza, pljučnica povzročena s <i>Pnevmocystis jirovecii</i> *	pljučnica, reaktivacija okužbe s hepatitisom B in poslabšanje okužbe s hepatitisom C
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			maligni limfomi*			rak kože (glejte tudi poglavje 4.5)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, levkopenija	anemija, pancitopenija, mielosupresija, agranulocitoza		megaloblastna anemija	aplastična anemija, eozinofilija, nevtropenija, limfadenopatija (delno reverzibilna), limfoproliferativne motnje (glejte "opis" spodaj).	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije do anafilaktičnega šoka, imunosupresija		hipogamaglobulinemija	
Presnovne in prehranske motnje			sladkorna bolezen			
Psihiatrične motnje			depresija	nihanja razpoloženja, prehodne motnje zaznavanja		
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica	zaspanost, parestezija	hemipareza, zmedenost, krči, levkoencefalopatija/encefalopatija*	pareza, motnje govora vključno z disartrijo in afazijo	bolečina in miastenija okončin, disgevizija (kovinski okus), akutni aseptični meningitis z meningizmom (paraliza, bruhanje), sindrom možganskega živca, parestezija/hipestezija	nevrotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demenca, povišanje tlaka cerebrospinalne tekočine
Očesne bolezni		konjunktivitis		vizualne motnje (delno)	periorbitalni edem, blefaritis,	retinopatija

				hude), tromboza mrežnične vene	epifora, fotofobija, prehodna slepota, izguba vida	
Srčne bolezni					perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada	
Žilne bolezni			vaskulitis (alergijski vaskulitis)	hipotenzija, tromboemboli- čni dogodki (vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebi- tisom, globoko vensko trombozo)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pljučni zapleti zaradi intersticijskega alveolitisa/ pnevmonitisa in s tem povezane smrti (ne glede na odmerek metotreksata in trajanje zdravljenja)	pljučna fibroza, pleuralni izliv	faringitis, zastoj dihanja, pljučni embolizem	kronična intersticijska pljučna bolezen, astma, bronhialnim podobne reakcije s kašljem, dispneja, patološki rezultati pri preiskavah delovanja pljuč	hipoksija, pljučna alveolarna krvavitev
Bolezni prebavil	izguba apetita, driska (zlasti v prvih 24 - 48 urah po aplikaciji metotreksata), navzea, bruhanje, trebušna bolečina, vnetje in razjede na sluznicah ust in žrela (zlasti v prvih 24-48 urah po aplikaciji metotreksata)		gastro- intestinalne razjede in krvavitve, pankreatitis	enteritis, črno blato, gingivitis	hematemeza	neinfekcijski peritonitis, toksični megakolon, perforacija črevesja, glossitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte tudi opozorila glede jetrne biopsije v poglavju 4.4).	povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalna fosfataza in bilirubin)		hepatotoksično st, jetrna steatoza, kronična fibroza jeter in hepatociroza, padec serumskega albumina	akutni hepatitis	akutna jetrna nekroza, akutna jetrna degeneracija, jetrna odpoved	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	eksantem, eritem, pruritus, fotosenzitivnost, ulceracija kože	kot hudi toksični pojavi: herpetiformni izbruh kože, Stevens-	akne, petehije, ekhimoze, multiformni eritem, izbruh kožnih	akutna okužba nohtne posteljice (paronihija), furunkuloza, telangiektazija	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

			Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), koprivnica, povečana pigmentacija kože, noduloza, moteno celjenje ran, boleče lezije psoriatičnih leh	eritematoznih sprememb, porast pigmentacijskih sprememb na nohtih, oniholiza		(DRESS), dermatitis, eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija, osteoporoza	stresni zlom		osteonekroza, osteonekroza čeljusti (sekundarna limfoproliferativnim motnjam)
Bolezni sečil	zmanjšan očistek kreatinina		nefropatija, ledvična odpoved, cistitis z razjedami (po možnosti s hematurijo), motnje odvajanja urina, disurija, oligurija, anurija	hiperurikemija, zvišane koncentracije sečnine in kreatinina v serumu, azotemija	hematurija, proteinurija	
Nosečnost, puerperij in perinatalne bolezni			malformacije ploda	splav	smrt ploda	
Motnje reprodukcije in dojk			vnetje in ulceracija nožnice	prehodna oligospermija, prehodne motnje menstruacije	motena oogeneza/spermatogeneza*, neplodnost*, motnje v ciklu, izguba libida, impotenca, ginekomastija, izcedek iz nožnice	urogenitalna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija		pireksija			bolečine v prsih, mrzlica, nekroza na mestu injiciranja, edem

* Za resne neželene učinke glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Limfomi/limfoproliferativne motnje: poročali so o posameznih primerih limfoma in drugih limfoproliferativnih motenj, ki so se v več primerih izboljšali, ko so zdravljenje z metotreksatom prekinili.

Pri intramuskularnem dajanju metotreksata se lahko na mestu injiciranja občasno 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 zdravljenja 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 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

Simptomi prevelikega odmerjanja

Izkušnje v obdobju trženja so pokazale, da se preveliko odmerjanje metotreksata običajno pojavi po peroralni uporabi, vendar se pojavi tudi po intravenski ali intramuskularni uporabi. V poročilih o peroralnem prevelikem odmerjanju je bil tedenski odmerek nenamerno uporabljen vsak dan (kot celotni odmerek ali razdeljen v več posameznih odmerkov).

Simptomi po prevelikem odmerjanju se kažejo predvsem na hematopoetskem in gastrointestinalnem sistemu.

Simptomi vključujejo levkopenijo, trombocitopenijo, anemijo, pancitopenijo, nevtropenijo, zaviranje delovanja kostnega mozga, vnetje sluznice prebavil, stomatitis, razjede v ustih, navzeo, bruhanje, gastrointestinalne razjede in gastrointestinalne krvavitve. Pri nekaterih bolnikih se pri prevelikem odmerjanju simptomi niso pojavili.

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

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

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

Če se raven levkocitov zniža pri majhnem odmerku metotreksata, se lahko čim prej intravensko ali intramuskularno injicira 6-12 mg kalcijevega folinata, čemur sledi večkrat (najmanj 4-krat) enak odmerek v 3-6-urnih intervalih.

S podaljšanjem časovnega intervala med uporabo metotreksata kalcijevega folinata se zmanjša učinkovitost kalcijevega folinata. Za določitev optimalnega odmerka in trajanja uporabe kalcijevega folinata je potrebno spremljanje serumske koncentracije metotreksata.

V primeru izrazitega prevelikega odmerjanja sta včasih nujna hidracija in alkalizacija urina, da preprečimo obarjanje metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih.

Če je zastrupitev posledica znatno zakasnjene izločanja (ravni metotreksata v serumu) npr. zaradi akutne ledvične insuficience, lahko prideta v poštev hemodializa in/ali hemoperfuzija.

O učinkovitem očistku metotreksata so poročali pri takojšnji uporabi akutne, intermitentne, visokopretočne hemodialize.

Za hemodializo ali peritonealno dializo ni bilo dokazano, da bi izboljšala izločanje metotreksata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX03

Metotreksat je analog folne kisline spada v skupino antimetabolitov. V celice delno prehaja prek aktivnega transportnega sistema za zmanjšano folno kislino in se tam trdno veže. Metotreksat kompetitivno zavira encim dihidrofolat-reduktazo in tako zavira sintezo DNK in RNK. Do zdaj ni jasno, ali je učinkovitost metotreksata pri revmatoidnem artritisu posledica antiflogističnega ali imunosupresivnega učinka. Ta encim mora dihidrofolat reducirati na tetrahidrofolat, preden se ga lahko uporabi kot nosilec za skupine C1 pri sintezi purinskih nukleotidov in timidilatov. Zato metotreksat povzroči kopičenje celičnih folatov in zavira sintezo DNK, popravljanje DNK in razmnoževanje celic. Zunajcelične koncentracije prostega metotreksata od 10^{-8} mol/l zavrejo sintezo timidilata in od 10^{-7} mol/l sintezo purina. Afiniteta dihidrofolat-reduktaze za metotreksat je signifikantno večja od njegove afinitete za folno kislino ali dihidrofolno kislino, tako da učinkov metotreksata ne spremenijo niti velike količine folne kisline, dane sočasno z metotreksatom. Poleg tega se zdi, da metotreksat povzroča povečanje znotrajceličnega deoksiadenozin-trifosfata, za katerega se verjame, da zavira redukcijo ribonukleotida in polinukleotidne ligaze, encima, ki sodeluje pri sintezi in popravljanju DNK.

Na ta učinek metotreksata so v splošnem bolj občutljiva aktivno proliferajoča tkiva, kot so maligne celice, kostni mozeg, celice ploda, ustna in črevesna sluznica, spermatogonij in celice mehurja. Pri psoriziji se hitrost nastajanja epiteljskih celic kože močno poveča glede na normalno kožo. Različna hitrost proliferacije je osnova za uporabo metotreksata za nadzor psoriatičnega procesa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni poti uporabe se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri aplikaciji manjših 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.

Po intramuskularni poti uporabe se metotreksat hitro in v celoti absorbira. Najvišje koncentracije v serumu doseže v 0,25–2 h.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je začetni volumen porazdelitve približno 0,18 l/kg (18 % telesne mase), v stanju dinamičnega ravnovesja pa približno 0,4–0,8 l/kg (40–80 % telesne mase). Metotreksat tekmuje z reduciranimi folati za aktivni transport preko celične membrane s pomočjo prenešalcev. Pri serumskih koncentracijah nad $100 \mu\text{mol/l}$ postane glavna pot transporta pasivna difuzija, s pomočjo katere je mogoče doseči učinkovite znotrajcelične koncentracije. Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske beljakovine. Metotreksat doseže najvišje koncentracije v ledvicah, žolčniku, vranici, jetrih, koži ter v debelem in tankem črevesu. Metotreksat počasi prehaja v tako imenovani "tretji prostor" (pleuralni izlivi in ascites) in se iz tega zakasnjeno sprosti (to lahko vodi do možne povečane toksičnosti!). Metotreksat prehaja v cerebrospinalno tekočino pri majhnih odmerkih le v minimalnih količinah, pri večjih odmerkih (300 mg/kg telesne mase) so bile v cerebrospinalni tekočini izmerjene koncentracije med 4 in $7 \mu\text{g/ml}$.

Majhne količine metotreksata so našli v slini in materinem mleku, prehaja pa tudi skozi placentalno bariero.

Biotransformacija

Zdi se, da metotreksat pri majhnih odmerkih ni izpostavljen pomembni presnovi. Po velikih odmerkih se metotreksat presnovi v jetrih v 7-hidroksimetotreksat in 2,4-diamino-10-metilpterojsko kislino, pa tudi znotrajcelično v metotreksat poliglutam, ki ga lahko encimi hidrolaz ponovno tvorijo v

metotreksat. Poliglutamati presnovki so zaviralci dihidrofolat-reduktaze in timidilat-sintetaze. Majhne količine metotreksata poliglutamata lahko ostanejo v tkivu dlje časa. Zadrževanje in dolgotrajno delovanje teh aktivnih presnovkov se med različnimi celicami, tkivi in tumorji razlikujeta. Končni razpolovni čas je približno 3-10 ur, kadar se uporabljajo odmerki metotreksata $\leq 30 \text{ mg/m}^2$ telesne površine. Pri terapiji z velikimi odmerki je končni razpolovni čas 8-15 ur. Pediatrični bolniki, ki so prejeli metotreksat zaradi juvenilnega idiopatskega artritisa (3,75–26,2 mg/m² telesne površine), so imeli končni razpolovni čas 0,9–2,3 ure.

Izločanje

Izločanje metotreksata je večinoma preko ledvic z glomerulno filtracijo in aktivnim izločanjem v proksimalnem tubulu in je odvisno od odmerjanja in vrste aplikacije. Po intravenski uporabi se 80-90 % danega odmerka v 24 urah izloči nespremenjenega z urinom. Izločanje z žolčem je omejeno na največ 10 % danega odmerka. Metotreksat je podvržen izrazitemu enterohepatičnemu obtoku, tako da se največ 10 % danega odmerka izloči z blatom.

Po intravenski uporabi se metotreksat izloča po nekaj minutah porazdelitve, med drugo 12-24 urno fazo s plazemskim razpolovnim časom 2-3 ure in med tretjo fazo s plazemskim razpolovnim časom 12-24 ur. Če je delovanje ledvic oslabiljeno, lahko pričakujemo zapoznelo izločanje, kar lahko povzroči hude neželene učinke. Ugotovljena je bila dobra korelacija med očistkom metotreksata in endogenim očistkom kreatinina. Skupni očistek metotreksata znaša 12 l/h, vendar se močno spreminja in se pri večjih odmerkih na splošno zmanjša. Zakasnjeno izločanje je eden glavnih vzrokov za toksičnost metotreksata. Omejitve izločanja pri okvarjenem delovanju jeter trenutno niso znane.

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.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Teratogeni učinek so ugotovili pri štirih živalskih vrstah (podgane, miši, kunci, mačke). Pri opicah rebus 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.

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

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravilo je citostatik. Pri odlaganju zdravila upoštevajte nacionalne smernice za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

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. 01. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03. 08. 2020