

Sažetak opisa svojstava lijeka

Važno upozorenje o doziranju metotreksata:

U liječenju reumatoloških bolesti ili bolesti kože metotreksat se smije primijeniti samo jednom tjedno.

Nepravilno doziranje metotreksata može dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući nuspojave sa smrtnim ishodom. Zdravstveno osoblje i bolesnici moraju biti upozoreni na tu mogućnost.

1. NAZIV LIJEKA

Ebetrexat 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg metotreksata (u obliku dinatrijevog metotreksata).

Ovaj lijek sadrži 4,13 mg/ml natrija (0,18 mmol/ml natrija).

1 napunjena štrcaljka s 0,375 ml otopine za injekciju sadrži 7,5 mg metotreksata.

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 10 mg metotreksata.

1 napunjena štrcaljka s 0,75 ml otopine za injekciju sadrži 15 mg metotreksata.

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg metotreksata.

1 napunjena štrcaljka s 1,25 ml otopine za injekciju sadrži 25 mg metotreksata.

1 napunjena štrcaljka s 1,5 ml otopine za injekciju sadrži 30 mg metotreksata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Bistra, žućkasta otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Teški oblici aktivnog reumatoidnog artritisa (kroničnog poliartritisa)
 - a) kada terapija drugim lijekovima indiciranima za liječenje bolesti ili nesteroidnim antiflogisticima (*non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*) nije djelotvorna ili se ne podnosi
 - b) kod primarno posebno agresivnih („malignih“) oblika reumatoidnog artritisa (kroničnog poliartritisa).
- Poliartritični oblici teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) od navršene treće godine života pri manjkavom odgovoru na NSAID-ove.

- Teški oblici psorijaze (*psoriasis vulgaris*), osobito plak psorijaze i psorijatični artritis kada odgovor na konvencionalnu terapiju nije adekvatan.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ebetrexat se injicira jednom tjedno! Bolesnike je neophodno upoznati s činjenicom da se Ebetrexat mora primjenjivati jednom tjedno! Preporučuje se odrediti jedan dan u tjednu kao “dan za injekciju”.

Starije osobe

Kod starijih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze, zbog smanjene funkcije jetre i bubrega, kao i smanjenih pričuva folata u starijoj dobi.

Bolesnici s reumatoidnim artritisom

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjeno supkutano, intramuskularno ili intravenski (pogledati dio „Način primjene“).

Ovisno o aktivnosti bolesti i podnošljivosti lijeka od strane pojedinog bolesnika, početna doza se može postupno povećavati za 2,5 mg tjedno. Liječenje se prema potrebi može započeti i višom dozom.

Prosječna tjedna doza iznosi 15 – 20 mg metotreksata. Općenito se ne bi smjela prekoračiti tjedna doza od 20 mg metotreksata. Nakon postizanja željenog terapijskog učinka dozu treba postupno smanjivati sve dok se ne dođe do najniže djelotvorne doze.

Pedijatrijska populacija s JIA (djeca od navršene treće godine života i adolescenti)

Preporučena početna doza je 10 - 15 mg/m² tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA)/**tjedno**.

U slučajevima refraktornim na terapiju, tjedna doza se može povećati od 20 do 30 mg/m² tjelesne površine/tjedno.

Zbog ograničenih podataka o intravenskoj primjeni kod djece i adolescenata, parenteralna primjena je ograničena na supkutanu i intramuskularnu injekciju.

Bolesnici s teškim oblicima vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa

Preporučena početna doza (koja se odnosi na odraslu osobu s tjelesnom težinom od 70 kg): preporučuje se primijeniti jednokratnu probnu dozu od 2,5 do 5 mg u svrhu procjene toksičnosti. Doza se može primijeniti kao supkutana, intramuskularna ili intravenska injekcija (pogledati dio „Način primjene“).

Pri nepromijenjenim laboratorijskim vrijednostima nakon tjedan dana, liječenje se može nastaviti s otprilike 7,5 mg.

Doza se može postupno povisivati (u koracima 5 – 7,5 mg tjedno), uz kontrolu laboratorijskih vrijednosti, dok se ne postigne optimalan terapijski učinak.

Doza se može prema potrebi povećati, ali ne smije se prijeći maksimalna tjedna doza od 30 mg metotreksata.

Terapijski odgovor se postiže nakon približno 2 - 6 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog rezultata, dozu treba postupno smanjiti do najniže učinkovite doze održavanja.

Oštećenje bubrežne funkcije

Metotreksat treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Dozu treba prilagoditi kako slijedi:

- klirens kreatinina > 80 ml/min: preporučena standardna doza
- klirens kreatinina = 80 ml/min: 75 % preporučene standardne doze
- klirens kreatinina = 60 ml/min: 63 % preporučene standardne doze
- klirens kreatinina < 60 ml/min: primjena zamjenske terapije.

Način primjene

Ebetrexat se može dati supkutano, intramuskularno, ili intravenski.

Kod djece (od navršene treće godine života) i adolescenata primjenjuje se samo supkutano ili intramuskularno. U odraslih, lijek se primjenjuje intravenski kao bolus injekcija.

O trajanju liječenja odlučuje liječnik.

Liječenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, teških oblika vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa lijekom Ebetrexat je dugotrajno.

Reumatoidni artritis

Kod bolesnika s reumatoidnim artritismom, odgovor na liječenje se obično postiže nakon 4 - 8 tjedana. Simptomi se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

Teški oblici vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa

Terapijski odgovor se u pravilu može očekivati nakon 2 - 6 tjedana. Ovisno o kliničkoj slici i laboratorijskim parametrima, liječenje se može nastaviti ili prekinuti.

4.3 Kontraindikacije

Ebetrexat je kontraindiciran kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- poremećaja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- insuficijencije jetre (bolesti jetre uzrokovane konzumacijom alkohola ili drugih kroničnih oboljenja jetre)
- postojećih bolesti hematopoetskog sustava
- povećane konzumacije alkohola
- imunodeficijencije
- ozbiljnih ili kroničnih infekcija
- gastrointestinalne ulkusne bolesti
- trudnoće, dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nakon **nehotičnog dnevnog uzimanja tjedne doze** prijavljeni su smrtni slučajevi, osobito kod starijih bolesnika.

Zbog potencijalnoga hepatotoksičnog djelovanja, ne preporučuje se dodatno uzimanje hepatotoksičnih lijekova tijekom terapije metotreksatom. Ne preporučuje se konzumirati alkohol, odnosno potrebno je jasno ograničiti konzumaciju alkohola.

Ako postoje faktori rizika, kao npr. – čak i granična – oslabljena bubrežna funkcija, ne preporučuje se istodobna primjena s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (moguća je pojačana toksičnost).

Metotreksat je potrebno primjenjivati s velikim oprezom i u najmanjim dozama kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom s obzirom da je kod njih usporena eliminacija metotreksata. (vidjeti dio 4.2).

Budući da se metotreksat pretežno izlučuje putem bubrega, pri bubrežnoj insuficijenciji treba uzeti u obzir povećanu i produljenu koncentraciju lijeka u serumu, što može izazvati teške nuspojave, kao što su poremećaji bubrežne funkcije pa sve do akutnog zatajenja bubrega. Pri zajedničkoj primjeni s nesteroidnim protuupalnim lijekovima zabilježene su teške nuspojave, uključujući i smrtne slučajeve.

Tijekom liječenja metotreksatom može doći do pogoršanja djelovanja bubrega i povišenja laboratorijskih vrijednosti (kreatinin, urea, mokraćna kiselina u serumu).

I stanja koja dovode do dehidracije (povraćanje, proljev, stomatitis) mogu povisiti toksičnost metotreksata na temelju povišene razine djelatne tvari. U takvim slučajevima treba prekinuti primjenu metotreksata do povlačenja simptoma.

Metotreksat se sporo izlučuje iz patološki nakupljenih tekućina u tjelesnim šupljinama (tzv. „*third space*“), kao što su ascites ili pleuralni izljev, čime se produljuje poluvrijeme eliminacije metotreksata iz plazme te dolazi do neočekivane toksičnosti. Ako je moguće, patološko nakupljanje tekućine treba ukloniti punkcijom prije terapije metotreksatom.

Poseban oprez je potreban u bolesnika sa šećernom bolešću (diabetes mellitus) koji primaju inzulin kao i pri oštećenju funkciji pluća.

Zbog djelovanja na imunološki sustav, metotreksat može poremetiti rezultate cijepljenja i testiranja (imunološki testovi za utvrđivanje imunološke reakcije). Za vrijeme terapije metotreksatom ne smiju se provoditi cijepljenja živim cjepivima. Postoje izvješća o diseminiranim infekcijama kravljim boginjama nakon preventivnog cijepljenja protiv boginja u bolesnika koji su primali terapiju metotreksatom.

Metotreksat je uzrokovao reaktivaciju infekcije hepatitisom B ili pogoršanje infekcije hepatitisom C, koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. U nekim je slučajevima došlo do reaktivacije hepatitisa B nakon prekida terapije metotreksatom. Neophodno je provesti bolnička i laboratorijska testiranja kako bi se procijenila vjerojatnost budućeg oboljenja jetre kod bolesnika s ranijim infekcijama hepatitisom B ili C. Provedena testiranja za neke bolesnike mogu pokazati da terapija metotreksatom za njih nije primjerena.

U bolesnika s neaktivnom, kroničnom infekcijom, npr. herpes zoster ili tuberkuloza, potreban je poseban oprez zbog moguće aktivacije.

Tijekom terapije metotreksatom mogu nastupiti oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne, uključujući upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis carinii*.

Pulmonalne komplikacije, pleuralni izljev, alveolitis ili pneumonitis sa simptomima koji mogu prethoditi vidljivim promjenama na rendgenskoj slici, kao što su opći osjećaj slabosti, suhi podražajni kašalj, otežano disanje pa sve do dispneje u mirovanju, kašlja, bolova u prsištu, povišene tjelesne temperature, hipoksemije i infiltrata na rendgenskoj slici prsišta mogu biti naznake ozbiljnog oštećenja s mogućim smrtnim završetkom.

Bolesti pluća inducirane metotreksatom mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, one nisu uvijek potpuno reverzibilne, a javile su se i pri malim dozama od 7,5 mg tjedno. Već pri sumnji na te komplikacije potrebno je odmah prekinuti liječenje metotreksatom i liječiti infekciju (uključujući pneumoniju).

Prijavljene su teške, ponekad smrtonosne alergijske reakcije na koži kao Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Primjena UV zračenja i istodobna terapija metotreksatom mogu pogoršati psorijatičke lezije. Dermatitis i opekline od sunca uzrokovane zračenjem mogu se ponovno javiti tijekom uzimanja metotreksata (tzv. „*recall*“ reakcije).

Kod primjene metotreksata u niskoj dozi sporadično je prijavljena pojava malignih limfoma koji su se u nekim slučajevima povukli nakon prestanka terapije metotreksatom. Pri pojavi limfoma odmah treba prekinuti terapiju metotreksatom i ako se limfom ne povuče, treba započeti s primjerenom terapijom. Povećana incidencija limfoma kod liječenja metotreksatom nije se mogla utvrditi novijim istraživanjem.

Intravenska primjena metotreksata može dovesti do akutnog encefalitisa (upale mozga) i akutne encefalopatije (patološke promjene mozga) sa smrtnim ishodom.

Primjena kod starijih

Posebice kod starijih bolesnika zabilježeni su smrtni slučajevi kod nehotičnog uzimanja tjedne doze na dnevnoj bazi. Nadalje, stariji bolesnici se trebaju kontrolirati u kratkim vremenskim razmacima kako bi se uočili rani znakovi toksičnosti.

Zbog ograničene funkcije jetre i bubrega u starijoj dobi neophodno je smanjiti dozu metotreksata (vidjeti dio 4.2).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Liječenje djece i adolescenata metotreksatom trebaju provoditi i nadzirati liječnici specijalisti koji imaju dovoljno iskustva u dijagnozi i liječenju predmetne bolesti.

Primjena u žena i muškaraca

Za vrijeme i neposredno nakon prekida terapije metotreksatom zabilježeno je smanjenje plodnosti, oligospermija, menstrualne smetnje i amenoreja. Metotreksat kod ljudi može toksično djelovati na embrio, uzrokovati pobačaj i malformaciju ploda. Stoga bolesnice u generativnoj dobi treba informirati o mogućem štetnom utjecaju metotreksata na plod i plodnost (vidjeti dio 4.6).

Preporučene kontrolne pretrage i mjere opreza

Za vrijeme liječenja metotreksatom treba pomno pratiti bolesnike, uključujući adekvatnu hidraciju, alkalizaciju urina i mjerenje razine metotreksata u serumu, te provjeravati funkciju bubrega kako bi se što prije mogli uočiti simptomi trovanja.

Prije početka liječenja ili prije ponovnog uvođenja liječenja metotreksatom nakon prekida terapije:

- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima,
- jetreni enzimi (ALT [GPT], AST [GOT], AP), bilirubin, serumski albumin,
- rendgen prsišta i testovi procjene funkcije bubrega.

Ukoliko je klinički indicirano, potrebno je isključiti tuberkulozu i hepatitis.

Tijekom liječenja: (svaki tjedan u prva dva tjedna, a zatim svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, otprilike jednom mjesечно. Kod promjene doziranja ili povećane toksičnosti metotreksata zbog povišene razine lijeka, npr. zbog dehidracije, mogu biti potrebne i češće pretrage).

- Pregled usne šupljine i ždrijela kako bi se uočile promjene na sluznici.
- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima.
- Kontrola jetrenih enzima u serumu

U 13 - 20 % bolesnika primijećeno je privremeno dvostruko do trostruko povećanje vrijednosti transaminaza od uobičajenih vrijednosti. Enzimi su uglavnom 4 do 5 dana nakon davanja metotreksata dosegli najveću vrijednost i nakon 1 - 2 tjedna su se ponovno normalizirali.

Dugotrajne promjene vrijednosti jetrenih enzima i/ili smanjenje serumskog albumina mogu biti znakovi teške toksičnosti po jetru.

Određivanjem jetrenih enzima ne može se sa sigurnošću predvidjeti razvoj oštećenja funkcije jetre koje bi se moglo dokazati morfološkim metodama. Drugim riječima, čak i pri normalnim vrijednostima transaminaza, može doći do fibroze ili rijetko ciroze jetre, koje bi se mogle dokazati samo histološkim pretragama. U slučaju dugotrajnog povećanja vrijednosti jetrenih enzima treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Pri liječenju teških oblika psoriasis vulgaris vidjeti dio „Biopsija jetre“.

- Kontrola funkcije bubrega/vrijednosti kreatinina u serumu:

Kod povišenog serumskog kreatinina potrebno je smanjiti dozu. Kod vrijednosti serumskog kreatinina iznad 2 mg/dl ne smije se primijeniti terapija metotreksatom.

Poseban nadzor potreban je kod granične funkcije bubrega (npr. u starijoj životnoj dobi). To posebice vrijedi ako se dodatno daju lijekovi koji umanjuju izlučivanje metotreksata, uzrokuju oštećenja bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili potencijalno mogu dovesti do poremećaja hematopoeze.

- Kontrola plućne funkcije

Potrebno je ispitati bolesnika o eventualnim smetnjama plućne funkcije, prema potrebi provesti i ispitivanje plućne funkcije.

- Biopsija jetre

Kod dugotrajne terapije teških oblika psoriasis vulgaris metotreksatom potrebno je provesti biopsiju jetre zbog hepatotoksičnog potencijala metotreksata.

Potrebno je poznavati bolesnike s povećanim rizikom od oštećenja funkcije jetre:

- Bolesnici bez rizičnih faktora:

Biopsija jetre prije postizanja ukupne doze od 1,0 - 1,5 g prema trenutačnim medicinskim saznanjima nije potrebna.

- Bolesnici s rizičnim faktorima:

Alkoholizam u anamnezi;

Trajno povišene vrijednosti jetrenih enzima;

Bolesti jetre u anamnezi, uključujući kronični hepatitis B ili C;

Nasljedna bolest jetre u obiteljskoj anamnezi;

Diabetes mellitus, pretilost, uzimanje hepatotoksičnih lijekova ili kontakt s kemikalijama koje oštećuju jetru (sekundarni rizični faktori).

Kod tih bolesnika se preporučuje biopsija jetre na samom početku ili neposredno nakon početka terapije metotreksatom. S obzirom da mali postotak bolesnika iz različitih razloga prekida terapiju nakon 2 do 4 mjeseca, prvo uzimanje uzorka jetrenog tkiva (biopsija) može se odgoditi do završetka te početne faze. Biopsiju treba izvršiti kada je dugoročna terapija izgledna.

Ponavljanje biopsije jetre preporučuje se nakon postizanja ukupne doze od 1,0 do 1,5 g.

Kod teških oblika reumatoidnog artritisa i psoriasis arthropathica starost bolesnika kod prve primjene i trajanje terapije predstavljaju rizične faktore za hepatotoksičnost. Trajne anomalije u testu funkcije jetre mogu biti znakovi fibroze ili ciroze u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa.

Samo u bolesnika kod kojih se sumnja na postojeću bolest jetre potrebno je prije početka terapije provesti biopsiju jetre. Provedba biopsije jetre za vrijeme terapije preporučuje se u bolesnika s anomalijama u testu funkcije jetre koje traju tijekom liječenja metotreksatom ili nakon prestanka liječenja. U slučaju srednje teške fibroze ili ciroze primjena se mora prekinuti; kod blage fibroze preporučuje se ponovna biopsija nakon 6 mjeseci.

U sljedećim slučajevima se može odustati od biopsije jetre:

- stariji bolesnici
- bolesnici s akutnom bolešću
- bolesnici s kontraindikacijom za biopsiju jetre (npr. kardijalna nestabilnost, promjena parametara zgrušavanja krvi)
- bolesnici kraćeg životnog vijeka.

Češći kontrolni pregledi mogu biti potrebni:

- tijekom inicijalne faze liječenja
- kod povećanja doze

- tijekom razdoblja većeg rizika za povišenje razine metotreksata u krvi (npr. dehidracija, smanjena funkcija bubrega, dodatna ili povećana doza istodobno propisanih lijekova, kao npr. nesteroidni protuupalni lijekovi).

Terapiju metotreksatom smiju propisati isključivo liječnici koji imaju dovoljno iskustva s terapijom metotreksatom kod navedenih bolesti.

Opća upozorenja

Bolesnike treba upoznati s mogućim koristima i rizicima terapije metotreksatom (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti).

Pored toga, bolesnike treba upoznati s time da u slučaju pojave simptoma trovanja odmah potraže liječničku pomoć. Nakon toga neophodna je kontrola simptoma trovanja (uključujući redovita laboratorijska testiranja).

Kontakt kože i sluznice s metotreksatom treba izbjegavati. U slučaju kontaminacije, kontaminirana mjesta treba odmah isprati s puno vode.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanjima na životinjama, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući salicilnu kiselinu, uzrokovali su smanjenje tubularne sekrecije metotreksata i posljedično povećanje njegovih toksičnih učinaka. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, gdje su NSAID-i i salicilna kiselina primjenjivani kao konkomitantna medikacija bolesnicima s reumatoidnim artritismom, nije opaženo povećanje broja nuspojava. Liječenje reumatoidnog artritisa takvim lijekovima smije se nastaviti tijekom terapije metotreksatom, ali samo uz strogi liječnički nadzor.

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) može uzrokovati odgodu ili blokadu renalne eliminacije metotreksata i time uzrokovati povišenje razine metotreksata u plazmi s kliničkim znakovima i simptomima toksičnosti metotreksata. Kod bolesnika s ograničenom bubrežnom funkcijom neophodan je oprez.

Vjerojatnost hepatotoksičnog djelovanja metotreksata raste s redovitom konzumacijom alkohola ili primjenom drugih hepatotoksičnih lijekova. Zbog toga bolesnike koji za vrijeme terapije metotreksatom uzimaju potencijalno hepatotoksične lijekove (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoidi) treba pomno pratiti s obzirom na potencijalno povišenu hepatotoksičnost. Za vrijeme terapije metotreksatom neophodno je izbjegavati konzumaciju alkohola.

Salicilati, fenilbutazon, fenitoin, barbiturati, trankvilizatori, oralni kontraceptivi, tetraciklini, derivati amidopirina, sulfonamidi i p-aminobenzojeva kiselina potiskuju metotreksat iz spoja sa serumskim albuminom te time povećavaju biološku raspoloživost (indirektno povećanje doze).

Probenecid i slabe organske kiseline mogu smanjiti tubularno izlučivanje metotreksata te time također indirektno uzrokovati povećanje doze.

Penicilini i sulfonamidi mogu smanjiti renalni klirens metotreksata, s posljedičnim porastom serumskih koncentracija metotreksata i istodobnom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.

Ciprofloksacin smanjuje tubularnu sekreciju u bubrezima; kod istodobne primjene ovog lijeka i metotreksata neophodan je učestali nadzor.

Oralni antibiotici, kao što su tetraciklini, kloramfenikol i antibiotici širokog spektra koji se ne apsorbiraju, mogu smanjiti intestinalnu resorpciju metotreksata ili utjecati na enterohepatički ciklus putem inhibicije intestinalne flore i djelovanja na razgradnju metotreksata putem bakterija.

Prilikom (prethodne) terapije lijekovima koji mogu uzrokovati poremećaje rada koštane srži (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) potrebno je uzeti u obzir mogući nastanak izrazitih hematopoetskih poremećaja tijekom primjene metotreksata.

Istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati manjak folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) može izazvati povećanu toksičnost metotreksata. Stoga je potrebna posebna pozornost kod onih bolesnika kod kojih već postoji manjak folatne kiseline.

Proizvodi koji sadrže folatnu kiselinu i vitaminski preparati, koji sadrže folnu kiselinu ili njihove derivate, mogu smanjiti učinkovitost metotreksata ako se primjenjuju istodobno.

Pri istodobnoj primjeni metotreksata i bazičnih lijekova (npr. preparati zlata, penicilamin, hidrosiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) u pravilu se ne očekuje porast toksičnih učinaka metotreksata.

Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može uzrokovati jači učinak zbog supresije sinteze folne kiseline sulfasalazinom i time pojačati nuspojave, to je opaženo u rijetkim individualnim slučajevima u nekoliko ispitivanja na bolesnicima.

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina. Stoga za vrijeme liječenja metotreksatom treba određivati razinu teofilina. Za vrijeme liječenja metotreksatom treba izbjegavati pretjeranu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, hladni napitci koji sadrže kofein, crni čaj) zbog moguće interakcije između metotreksata i metilksantina na adenozijskim receptorima, što može uzrokovati smanjenje djelotvornosti metotreksata.

Kod kombinacije metotreksata i leflunomida raste rizik od pancitopenije.

Metotreksat povećava razinu merkaptopurina u plazmi. Stoga pri kombinaciji metotreksata s merkaptopurinom treba prilagoditi dozu.

Za vrijeme liječenja metotreksatom bolesnici se ne smiju cijepiti živim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena metotreksata za vrijeme trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U ispitivanjima na životinjama, metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, osobito tijekom prvog trimestra (vidjeti dio 5.3). Metotreksat se pokazao teratogenim kod ljudi; prijavljeno je da uzrokuje fetalnu smrt i/ili kongenitalne malformacije. Izloženost ograničenog broja trudnica (42) rezultirala je povećanom incidencijom (1:14) malformacija (kranijalnih, kardiovaskularnih i ekstremiteta). Kada je primjena metotreksata prekinuta prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

Kod žena generativne dobi, neophodno je prije početka liječenja isključiti mogućnost trudnoće primjenom odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću.

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja metotreksatom, a spolno zreli bolesnici (žene i muškarci) trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lijekom Ebetrexat te najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnica ipak zatrudni u tom razdoblju, liječnik je obavezno mora obavijestiti o riziku od štetnih posljedica za dijete vezanim uz liječenje.

Važno je napomenuti kako optimalno vrijeme između završetka terapije partnera metotreksatom i trudnoće nije točno poznato. U literaturi se navode intervali koji variraju od 3 mjeseca do 1 godine.

S obzirom da metotreksat može biti genotoksičan, sve žene koje žele zatrudnjeti treba uputiti u genetsko savjetovalište, po mogućnosti već i prije liječenja. Također i muškarce treba savjetovati vezano uz mogućnost pohrane sjemena prije početka liječenja.

Dojenje

S obzirom da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko i može uzrokovati toksičnost u dojenčadi, liječenje tijekom dojenja je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je primjena za vrijeme dojenja neophodna, dojenje se mora prekinuti prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Za vrijeme liječenja metotretksatom mogu se pojaviti simptomi od strane središnjeg živčanog sustava, kao što su umor i omaglica; zbog toga sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja strojevima može u nekim slučajevima biti ograničena (vidjeti dio 4.8). Taj je utjecaj osobito izražen ako se metotretksat uzima istodobno s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Pojava i težina nuspojava ovise o dozi i učestalosti primjene lijeka Ebetrexat. S obzirom da se teške nuspojave mogu javiti i pri nižim dozama, neophodne su redovite liječničke kontrole u kraćim vremenskim razmacima.

Većina nuspojava je reverzibilna ako se pravovremeno otkrije. U slučaju pojave bilo koje nuspojave, neophodno je smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje i provesti odgovarajuće protumjere (vidjeti dio 4.9). Liječenje metotretksatom treba nastaviti jedino ako je neophodno uz povećani oprez zbog moguće ponovne pojave toksičnosti.

Nuspojave navedene u tablici niže klasificirane su prema organskim sustavima i učestalosti, koja se definirala sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	herpes zoster
	rijetko	sepsa
	vrlo rijetko	herpes simplex hepatitis
	nepoznato	oportunističke infekcije koje su u nekim slučajevima bile smrtonosne, smrtonosna sepsa, nokardioza, histoplazmoza, kriptokokna mikoza, diseminirani herpes simplex i citomegalovirusne infekcije, uključujući pneumoniju; reaktivacija infekcije hepatitisom B i pogoršanje infekcije hepatitisom C
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	maligni limfomi koji su se u pojedinim slučajevima povukli nakon prekida primjene metotretksata
	često	leukocitopenija, trombocitopenija, anemija

Poremećaji krvi i limfnog sustava*	manje često	pancitopenija, agranulocitoza, poremećaji hematopoeze
	rijetko	megaloblastična anemija
	vrlo rijetko	teški oblik depresije koštane srži, aplastična anemija
	nepoznato	limfadenopatija, limfoproliferativne bolesti, u nekim slučajevima reverzibilne, eozinofilija i neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	teške alergijske reakcije sve do anafilaktičkog šoka
	vrlo rijetko	hipogamaglobulinemija
	nepoznato	alergijski vaskulitis, vrućica (treba razjasniti je li zbog bakterijske ili mikotične septikemije!), imunosupresija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	dijabetički metabolički poremećaj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	nedostatak apetita, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, upale i ulceracije sluznice usta i ždrijela (ponajprije unutar prvih 24 - 48 sati nakon primjene metotreksata), stomatitis, dispepsija
	često	proljev** (ponajprije unutar prvih 24 - 48 sati nakon primjene metotreksata)
	manje često	gastrointestinalne ulceracije** i krvarenja, pankreatitis
	rijetko	enteritis, melena, gingivitis
	vrlo rijetko	hematemeza
	nepoznato	neinfektivni peritonitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	cistitis s ulceracijama (eventualno s hematurijom), dizurija
	rijetko	azotemija, zatajenje bubrega, oligurija, anurija
	nepoznato	proteinurija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	porast jetrenih enzima (ALT, AST, alkalna fosfataza i bilirubin)
	manje često	masna degeneracija jetre, kronična fibroza i ciroza jetre (u tom slučaju, unatoč često kontroliranim, normalnim vrijednostima jetrenih enzima), sniženje serumskog albumina
	rijetko	akutni hepatitis i hepatotoksičnost
	vrlo rijetko	akutna nekroza jetre, reaktivacija kroničnog hepatitisa, herpes simplex hepatitis
	nepoznato	insuficijencija jetre (vidjeti napomene o biopsiji jetre u dijelu 4.4)
	često	plućne komplikacije zbog intersticijskog

		alveolitisa/pneumonitisa, koje mogu biti fatalne (neovisno o dozi i trajanju terapije metotreksatom)***
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	plućna fibroza, pleuralni izljev
	rijetko	faringitis, nedostatak zraka, apneja
	Vrlo rijetko	<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonija, otežano disanje, bronhalna astma, kronična opstruktivna bolest pluća. Također su opažene infekcije, uključujući pneumoniju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	egzantem, eritem, svrbež
	manje često	urtikarija, fotoosjetljivost, pojačana pigmentacija kože, ispadanje kose, noduloza, bolne erozije psorijatičnog plaka; teške toksične nuspojave: herpetiformne erupcije kože; Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
	rijetko	pojačana pigmentacija noktiju, akne, petehije, ekhimoza, multiformni eritem, eritematozni kožni osip
	vrlo rijetko	akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazija. Prijavljena je i nokardioza, histoplazmoza i kriptokokna mikoza, te diseminirani herpes simplex, alergijski vaskulitis, hidradenitis
	nepoznato	otežano cijeljenje rana
Krvožilni poremećaji	manje često	vaskulitis (pojava kod jake toksičnosti)
	rijetko	tromboembolijski događaji (uključujući arterijsku trombozu, cerebralnu trombozu, tromboflebitis, duboku vensku trombozu, retinalnu vensku trombozu i plućnu emboliju)
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija
	rijetko	promjene raspoloženja, prolazne smetnje percepcije
	vrlo rijetko	nesanica
	često	glavobolja, umor, ošamućenost, parestezije
Poremećaji živčanog sustava	manje često	hemipareza, vrtoglavica, zbunjenost, grčevi, leukoencefalopatija/encefalopatija (kod parenteralne primjene)
	rijetko	pareza, poremećaji govora, uključujući dizartriju i afaziju
	vrlo rijetko	bolovi, slabost mišića u

		ekstremitetima, promjene okusa (metalni okus), meningizam (ukočenost, povraćanje), akutni aseptični meningitis
Poremećaji oka	rijetko	poremećaji vida (zamućeni vid), teški poremećaji vida nepoznate etiologije
	vrlo rijetko	konjunktivitis, retinopatija
Srčani poremećaji	rijetko	hipotonija
	vrlo rijetko	perikarditis, parikardijalna tamponada, perikardijalni izljev
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	manje često	malformacije fetusa
	rijetko	pobačaj
	Vrlo rijetko	smrt fetusa
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	vaginalne upale i ulceracije
	rijetko	oligospermija i poremećaji menstruacije, koji prolaze nakon prestanka terapije
	vrlo rijetko	poremećaji oogeneze, spermatogeneze, gubitak libida, impotencija, neplodnost, vaginalni iscjedak
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, mialgija, osteoporoza
	rijetko	stres frakture

*Prvi znakovi tih komplikacija koje ugrožavaju život mogu biti: vrućica, bolovi u vratu, ulceracije na sluznici usta, tegobe slične gripi, jaki osjećaj iscrpljenosti, krvarenje iz nosa i kože.

U slučaju značajnog smanjenja broja krvnih stanica treba odmah obustaviti primjenu metotreksata.

**Kod pojave proljeva ili ulceracija na području usta i ždrijela može biti potreban prekid liječenja, zbog opasnosti od gastrointestinalne perforacije ili hemoragičnog enteritisa.

***Tipični simptomi mogu biti: opće loše osjećanje; suh, podražajni kašalj; nedostatak zraka koji napreduje do dispneje u mirovanju, bol u prsištu, vrućica. Ako se sumnja na takve komplikacije, odmah se mora prekinuti liječenje metotreksatom i isključiti infekcije (uključujući pneumoniju).

Sljedeće nuspojave zamijećene su u pravilu pri visokim dozama metotreksata u onkologiji:

Manje često: teška nefropatija, otkazivanje bubrega

Vrlo rijetko: neobična kranijalna osjetilna opažanja, privremeno sljepilo/gubitak vida

Kod intramuskularne primjene na mjestu uboda moguće su povremene lokalne nuspojave (osjećaj pečenja) ili oštećenja tkiva (nastanak sterilnih apscesa, propadanje masnog tkiva).

Supkutana aplikacija metotreksata pokazuje dobru lokalnu podnošljivost. Zabilježene su samo blago izražene lokalne kožne reakcije, čiji broj se tijekom liječenja smanjivao.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da se predoziranje obično događa nakon oralne primjene, ali su opisani slučajevi i nakon intravenske ili intramuskularne primjene. U slučajevima predoziranja nakon oralne primjene, propisana tjedna doza je zabunom uzeta svakodnevno (kao jedna doza ili u nekoliko manjih doza). Toksičnost metotreksata uglavnom zahvaća hematopoetski i gastrointestinalni sustav. Simptomi uključuju leukocitopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju, depresiju koštane srži, mukozitis, stomatitis, oralne ulceracije, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalno krvarenje. U pojedinim slučajevima nije bilo simptoma trovanja. Međutim, prijavljeni su i smrtni ishodi zbog predoziranja. U tim slučajevima prijavljena je i sepsa, septički šok, zatajenje bubrega i aplastična anemija.

Terapijske mjere u slučaju predoziranja

Kalcijev folinat se može primijeniti kao specifični antidot za neutralizaciju toksičnih nuspojava metotreksata. U slučaju pada leukocita tijekom primjene malih doza metotreksata, može se injicirati 6 do 12 mg kalcijevog folinata i.v. ili i.m. što je prije moguće, a zatim nekoliko puta (najmanje 4 puta) istu dozu u intervalima od 3 do 6 sati.

U slučaju masivnog predoziranja, neophodna je hidracija i alkalizacija urina, kako bi se spriječila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubrežnim tubulima. Ni standardna hemodijaliza niti peritonealna dijaliza nisu dovele do poboljšanja eliminacije metotreksata. Učinkovit klirens metotreksata postiže se intermitentnom hemodijalizom s visokoprotocnim dijalizatorom.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, psorijatičnim artritismom ili s psoriasis vulgaris, primjena folatne ili folinatne kiseline može smanjiti toksičnost metotreksata (gastrointestinalni simptomi, upala sluznice usne šupljine, gubitak kose i porast jetrenih enzima) (vidjeti dio 4.5). Prije primjene preparata folatne kiseline, preporučuje se praćenje razine vitamina B₁₂, jer folatna kiselina može prikriti postojeći deficit vitamina B₁₂, osobito u osoba starijih od 50 godina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), analozi folne kiseline.

ATK oznaka: L01BA01

Metotreksat je antagonist folatne kiseline koji pripada skupini citotoksičnih lijekova poznatih pod nazivom antimetaboliti. Mehanizam djelovanja obuhvaća kompetitivnu inhibiciju enzima dihidrofolat-reduktaze i na taj način, inhibiciju sinteze DNA. Još nije razjašnjeno da li metotreksat u liječenju reumatoidnog artritisa djeluje zahvaljujući svom protuupalnom ili imunosupresivnom učinku.

U teškoj psorijazi stopa produkcije epitelnih stanica kože značajno je povišena u odnosu na normalnu kožu. Ova različita stopa proliferacije predstavlja temelj za primjenu metotreksata u kontroli psorijatičnih procesa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, metotreksat se apsorbira iz probavnog sustava. Kod primjene niskih doza (7,5 mg/m² do 80 mg/m² tjelesne površine), srednja bioraspoloživost metotreksata je približno 70 %, iako su moguća značajna inter- i intra-individualna odstupanja (25 - 100 %). Vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar 1 – 2 sata. Supkutana, intravenska i intramuskularna primjena pokazuju sličnu bioraspoloživost.

Distribucija

Približno 50 % metotreksata veže se za serumske proteine. Nakon raspodjele u tkivima, visoke koncentracije u obliku poliglutamata mogu se naći osobito u jetri, bubrezima i slezeni, gdje se mogu zadržati tjednima ili mjesecima. Kod primjene niskih doza minimalna količina metotreksata prelazi u likvor; kod visokih doza (300 mg/kg tjelesne težine), u likvoru su izmjerene koncentracije između 4 i 7 µg/ml. Na štakorima i majmunima se pokazalo da metotreksat prolazi kroz placentu.

Biotransformacija

Približno 10 % od primijenjenog metotreksata metabolizira se intrahepatalno. Glavni metabolit je 7-hidroksimetotreksat.

Eliminacija

Ekskrecija se odvija uglavnom u nepromijenjenom obliku, primarno putem bubrega, glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalnim tubulima. Približno 5 – 20 % metotreksata i 1 – 5 % 7-hidroksimetotreksata se eliminira putem žuči. Prisutna je značajna enterohepatička cirkulacija. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije iznosi 6 - 7 sati i pokazuje značajnu varijabilnost (3 – 17 sati). Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno do 4 puta više od uobičajenog u bolesnika s trećim prostorom (pleuralni izljev, ascites). U slučaju bubrežne insuficijencije, eliminacija je znatno usporena. Nije poznato utječe li insuficijencija jetre na eliminaciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

LD₅₀ iznosi:

- Oralna primjena

Štakor: 317 mg/kg tjelesne težine

Pas: 120 mg/kg tjelesne težine

Miš: 65 – 70 mg/kg tjelesne težine

- Intravenska primjena

Miš: 65 – 70 mg/kg tjelesne težine

Pas: 15 – 60 mg/kg tjelesne težine

- Intraperitonealna primjena

Miš: 36 – 90 mg/kg tjelesne težine

Štakor: 80 – 100 mg/kg tjelesne težine

- Supkutana primjena

Štakor: 58 mg/kg tjelesne težine.

Kronična toksičnost

Toksični učinci u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti zabilježeni su tijekom ispitivanja kronične toksičnosti u miševa, štakora i pasa.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Tijekom dugotrajnih ispitivanja u štakora, miševa i hrčaka nije bilo znakova tumorogenog potencijala metotreksata. Metotreksat inducira mutacije gena i kromosoma *in vitro* i *in vivo*. Sumnja se na mutagene učinke kod čovjeka.

Reproduktivna toksičnost

Metotreksat je nakon davanja u prvom tromjesečju trudnoće izazvao teratogene učinke (kranijalne, kardiovaskularne i malformacije ekstremiteta) u ljudi. Iz prije navedene 42 izložene trudnoće pokazao se rizik od malformacija otprilike 1 : 14. Pri završetku terapije metotreksatom prije začeca zabilježene su normalne trudnoće. Teratogeni učinci su utvrđeni kod četiri vrste (štakor, miš, kunić, mačka). Kod rebus majmuna nije bilo malformacija usporedivih s onima u ljudi.

Metotreksat se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nakon davanja količine od 22,5 mg/dan pronađena je koncentracija od 0,08 u plazmi mlijeka. Ako se pokaže da je primjena tijekom dojenja potrebna, dojenje treba prekinuti prije početka uzimanja terapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja, ukoliko se ne primijeni odmah vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni prije uporabe su odgovornost korisnika. Vidjeti dio 6.6.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ebetrexat je dostupan u napunjenim štrcaljkama zapremine 2,25 ml, od bezbojnog stakla (tip I prema Ph.Eur), s elastomernim zatvaračem vrha i elastomernim čepom klipa.

Kutija sadrži 1, 4 ili 12 napunjenih štrcaljki s 0,375 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1 ml, 1,25 ml ili 1,5 ml otopine za injekciju, jednokratne injekcijske igle sa ili bez sigurnosne kanile i alkoholne maramice. Sve veličine pakovanja ne moraju biti dostupne na tržištu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Način rukovanja i odlaganja mora biti u skladu s pravilima za citotoksične preparate, te u skladu s lokalnim propisima. Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju rukovati sa i/ili davati Ebetrexat.

Samo za jednokratnu uporabu. Svu preostalu neiskorištenu otopinu treba ukloniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima za citotoksične preparate.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-123483008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18.05.2012./05.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2018.