

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Ena tableta vsebuje 5 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 149,3 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje 10 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

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

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

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

Citostatik: Vzdrževalno zdravljenje akutne limfoblastne levkemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

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

Predpisovalec mora zagotoviti, da se bodo bolniki ali njihovi skrbniki zmožni držati režima odmerjanja enkrat na teden.

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

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

Luskavica:

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

Revmatoidni artritis:

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

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

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

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

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

Bolnike z JIA je treba vedno napotiti na revmatološki oddelek, specializiran za zdravljenje otrok oziroma mladostnikov.

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Metotreksat Ebewe pri otrocih, mlajših od 3 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Citostatik:

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

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

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

Očistek kreatinina (ml/min)

> 50 100 %

20–50 50 %

< 20 metotreksata se ne sme uporabiti

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s signifikantno obstoječo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če jo je povzročil alkohol, dajemo metotreksat, če sploh, z veliko previdnostjo.

4.3 Kontraindikacije

Metotreksat je kontraindiciran v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hude in/ali aktivne obstoječe okužbe;
- stomatitis, razjede v prebavilih;
- huda okvara delovanja jeter;
- huda okvara delovanja ledvic;
- motnje hematopoetskega sistema (npr. po predhodni radioterapiji ali kemoterapiji);
- imunska pomanjkljivost;
- povečano uživanje alkohola;
- nosečnost, dojenje (glejte poglavje 4.6);
- sočasno cepljenje z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora zagotoviti, da bolniki razumejo, da se sme zdravilo Metotreksat Ebewe (metotreksat) jemati samo enkrat na teden.

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

Toksičnost

Bolnike, ki se zdravijo z metotreksatom, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti hudih toksičnih reakcij (ki so lahko smrtne), tako da se simptomi možnih toksičnih učinkov lahko čimprej prepoznajo in ocenijo.

Bolnike je treba obvestiti o možnih koristih in tveganjih (vključno z zgodnjimi znaki in simptomi toksičnosti) zdravljenja z metotreksatom. 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.

Pri zdravljenju z metotreksatom je potrebno določiti raven metotreksata v serumu.

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

Pri **patološkem kopičenju tekočine v telesnih votlinah** (tako imenovani "tretji prostor"), kot sta ascites ali plevralni izliv, se metotreksat le počasi izloča, kar vodi do podaljšanega plazemskega razpolovnega časa izločanja in nepričakovane toksičnosti.

Nakopičene tekočine je treba odstraniti pred zdravljenjem z metotreksatom, po možnosti s punkcijo.

Bolezni prebavil

Če pride do **ulcerativnega stomatitisa** ali **driske, hematemeze, črnega obarvanja blata ali krvi v blatu**, je treba zdravljenje prekiniti, ker se lahko v nasprotnem primeru pojavijo hemoragični enteritis in smrt zaradi črevesne perforacije.

Kri in limfni sistem

Metotreksat lahko zmanjša **hematopoezo**, povzroči anemijo, aplastično anemijo, pancitopenijo, levkopenijo, nevtropenijo in/ali trombocitopenijo.

Prvi znaki teh življenje ogrožajočih zapletov so lahko: zvišana telesna temperatura, vneto žrelo, ulkusi ustne sluznice, gripi podobne težave, močna izčrpanost, epistaksa in krvavitev iz kože ali v koži.

Pri zdravljenju neoplastičnih bolezni je treba zdravljenje z metotreksatom nadaljevati le, če je možna korist večja od tveganja za hudo mielosupresijo.

Zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju geriatričnih bolnikov so poročali o **megaloblastni anemiji**.

Po zdravljenju z zdravili s kumulativno mielotoksičnostjo in po **radioterapiji, vključno z obsevanjem kostnega mozga**, je treba upoštevati oslABLJENO zalogo kostnega mozga. To lahko povzroči povečano občutljivost kostnega mozga na zdravljenje z metotreksatom s povečanim zaviranjem hematopoetskega sistema.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z metotreksatom je treba, če je potrebno, opravljati biopsije kostnega mozga.

V primeru **akutne limfatične levkemije** lahko metotreksat povzroči bolečine v levem zgornjem delu abdomna (vnetje vranične kapsule zaradi propadanja levkemičnih celic).

Delovanje jeter

Med zdravljenjem z metotreksatom je zaradi potencialnih **hepatotoksičnih** učinkov priporočljivo, da bolnik ne uporablja nobenih dodatnih hepatotoksičnih zdravil ali zdravil, ki bi lahko bila hepatotoksična, in se vzdrži alkohola ali njegovo uživanje zmanjša na najnižjo možno raven.

Metotreksat lahko poveča tveganje za akutni **hepatitis** in kronično, lahko tudi **smrtno hepatotoksičnost** (fibrozo in cirozo), vendar se to navadno pojavi šele po dolgotrajni uporabi. Pogosto opazimo akutna zvišanja jetrnih encimov. Ta so ponavadi prehodna in asimptomatična ter niso znaki kasnejših bolezni jeter.

Metotreksat je povzročil **reaktivacijo okužb s hepatitisom B** in **poslabšanje okužbe s hepatitisom C**, kar je bilo v nekaterih primerih smrtno. Nekateri primeri reaktivacije hepatitisa B so se pojavili po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom. Za oceno obstoječe bolezni jeter pri bolnikih z anamnezo okužbe s hepatitisom B ali C je treba opraviti klinične in laboratorijske teste. Na podlagi teh testov zdravljenje z metotreksatom za nekatere bolnike morda ne bo primerno.

Poleg tega je potrebna posebna previdnost tudi pri neaktivni kronični okužbi, npr. s herpes zoster ali tuberkulozo zaradi možne aktivacije okužbe.

Na splošno je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s **sladkorno boleznijo**, odvisno od inzulina, saj so se pri zdravljenju z metotreksatom pojavili izolirani primeri ciroze jeter brez občasnega zvišanja ravni transaminaz.

Delovanje ledvic

Pri bolnikih z **okvarjenim delovanjem ledvic** je mogoče zdravljenje z metotreksatom zaradi zakasnjene izločanja metotreksata izvajati le s povečano previdnostjo in majhnim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje z metotreksatom lahko povzroči poslabšanje delovanja ledvic s povečanjem nekaterih laboratorijskih vrednosti (kreatinin, sečnina, sečna kislina), kar lahko povzroči **akutno ledvično odpoved** z oligurijo/anurijo. Ta je verjetno posledica precipitacije metotreksata in njegovih metabolitov v ledvičnih tubulih.

Stanja, ki vodijo v **dehidracijo**, kot so bruhanje, driska in stomatitis, lahko povečajo toksičnost metotreksata zaradi povišanih ravni te učinkovine. V teh primerih je treba začeti s podporno terapijo in prekiniti uporabo metotreksata, dokler simptomi ne izzvenijo.

Živčni sistem

Kronična **levkoencefalopatija** se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli ponavljajoče velike odmerke metotreksata skupaj s kalcijevim folinatom brez predhodnega **kranialnega obsevanja**. O levkoencefalopatiji so poročali pri bolnikih, ki so metotreksat prejeli peroralno.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat, večinoma v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). PML se lahko konča s smrtjo in jo je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom, pri katerih pride do novega pojava ali poslabšanja nevroloških simptomov.

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, bolečine v prsnem košu, dispneja, hipoksemija in infiltrati pri rentgenskem slikanju prsnega koša ali nespecifična pljučnica, ki se pojavijo med zdravljenjem z metotreksatom, so lahko znaki nevarne poškodbe z možnim smrtnim izidom. S pomočjo pljučnih biopsij so ugotovili prisotnost različnih bolezni (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrati ali nekazeozni granulom). Pri sumu na te zaplete je treba zdravljenje z metotreksatom nemudoma prekiniti in izvesti temeljito preiskavo za izključitev okužb in tumorjev. Kadar koli med zdravljenjem se lahko akutno pojavi bolezen pljuč, povzročena z metotreksatom. O njej so poročali pri majhnih odmerkih (7,5 mg/teden) in ni bila vedno popolnoma reverzibilna.

Poleg tega so pri uporabi metotreksata pri revmatoloških in sorodnih indikacijah poročali o pljučni alveolarni krvavitvi. Ti primeri bi lahko bili povezani z vaskulitisom in drugimi sočasnimi boleznimi. Pri sumu na pljučno alveolarno krvavitev so potrebne takojšnje preiskave za potrditev diagnoze.

Koža in podkožno tkivo

Po enkratnem in po kontinuiranem dajanju metotreksata so poročali o resnih, včasih smrtnih **kožnih reakcijah**, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Pri izpostavljenosti **UV sevanju** med zdravljenjem z metotreksatom lahko pride do poslabšanja psoriatičnih lezij. Dermatitis in sončne opekline, ki jih povzroči sevanje, se lahko ponovijo med uporabo metotreksata (tako imenovana "spominska" reakcija).

Imunski sistem

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko pojavijo potencialno smrtne **oportunistične okužbe**, vključno s pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*. Pri bolnikih s pljučnimi simptomi je treba upoštevati tudi možnost pojava te vrste pljučnice.

Metotreksat lahko zaradi možnega učinka na imunski sistem zmanjša odziv na **cepljenja** in spremeni rezultate imunoloških testov (za oceno imunske reakcije).

Cepjenja so med zdravljenjem z metotreksatom lahko neučinkovita.

Zaradi povečanega tveganja za okužbe se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme izvajati cepljenj z **živimi cepivi**.

Neoplazme

Pri bolnikih s hitro rastočimi tumorji lahko metotreksat, podobno kot druga citostatična zdravila, povzroči **sindrom tumorske lize**. Te zaplete lahko preprečijo ali zmanjšajo ustrezni podporni in farmakološki ukrepi.

Med uporabo majhnih odmerkov metotreksata so občasno poročali o **pojavu malignih limfomov**. V nekaterih primerih so se zmanjšali po prekinitvi zdravljenja z metotreksatom. Če se pojavijo limfomi, je treba zdravljenje z metotreksatom najprej ustaviti in le, če limfomi ne izzvenijo, začeti ustrezno zdravljenje. Novejša študija ni pokazala večje incidence pojava limfomov med zdravljenjem z metotreksatom.

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Radioterapija med uporabo metotreksata lahko poveča tveganje za nekrozo mehkega tkiva ali kosti.

Nadomeščanje folne kisline

Pri stanjih s **pomanjkanjem folatov** se lahko toksičnost metotreksata poveča (glejte poglavje 4.5).

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

Pred uporabo pripravkov s folno kislino je priporočljivo preveriti ravni vitamina B₁₂, saj lahko vnos folata prikrije pomanjkanje vitamina B₁₂, zlasti pri odraslih, starejših od 50 let.

Priporočeni nadaljnji pregledi in varnostni ukrepi

Pred zdravljenjem je treba izvesti naslednje preiskave:

- popolna krvna slika z diferencialno krvno sliko,
- jetrni encimi (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP),
- bilirubin,
- serumski albumin,
- test retencije ledvic (če je potrebno s kreatininskim očistkom),
- serološka preiskava na hepatitis (A, B, C),
- če je potrebno, izključitev tuberkuloze in rentgensko slikanje prsnega koša.

Testi delovanja pljuč so lahko koristni, če obstaja sum na pljučno bolezen (npr. intersticijska pljučnica) ali so na voljo pomembne referenčne vrednosti od prvega pregleda.

Zlasti med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata in po njem je potrebno redno **spremljanje ravnih metotreksata v serumu** v odvisnosti od odmerka ali upoštevanega protokola zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.9). S prilagoditvijo odmerka metotreksata in izvajanjem ustreznih reševalnih (zaščitnih) ukrepov se lahko toksičnost in potencialna smrtnost pri zdravljenju z metotreksatom znatno zmanjšata.

Bolniki s plevralnim izlivom, ascitesom, okluzijo v prebavnem traktu, pred zdravljenjem s cisplatinom, dehidracijo, zmanjšanim pH urina ali okvarjenim delovanjem ledvic, so še posebej izpostavljeni tveganju za povišane ravni ali zakasnjeno znižanje ravnih metotreksata. Te bolnike je treba strogo spremljati. Nekateri bolniki imajo lahko tudi zakasnjeno izločanje metotreksata tudi brez zgoraj naštetih vzrokov. Pomembno je, da se te bolnike identificira v 48 urah po zdravljenju, ker je sicer lahko toksičnost metotreksata ireverzibilna.

Med zdravljenjem z metotreksatom je treba **kontinuirano spremljati krvno sliko**, vključno s številom trombocitov in levkocitov (dnevno ali do enkrat na teden).

Pred začetkom kombiniranega zdravljenja, ki vključuje velike odmerke metotreksata, mora biti število levkocitov in trombocitov nad minimalnimi vrednostmi, navedenimi v ustreznem protokolu zdravljenja (levkociti od 1.000 do 1.500/ μ l, trombociti od 50.000 do 100.000/ μ l).

Najnižja dosežena vrednost (nadir) cirkulirajočih levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov se običajno pojavi med 5. in 13. dnevom po i.v. aplikaciji metotreksata (z okrevanjem med 14. in 28. dnevom). Levkociti in nevtrofilci lahko občasno kažejo dve najnižji doseženi vrednosti: prva se pojavi v 4 - 7 dneh in druga po 12 - 21 dneh, nato pa sledi okrevanje.

Redno je treba izvajati **teste delovanja jeter in ledvic** ter **analize urina**.

Zdravljenja se ne sme začeti ali ga je treba prekiniti, če obstajajo trajna ali pomembna odstopanja v testih delovanja jeter, drugih neinvazivnih preiskavah jetrne fibroze ali biopsiji jeter.

Pri bolnikih so poročali o prehodnem zvišanju transaminaz na dvo- ali trikratno zgornjo mejo normale s pogostnostjo 13-20 %. Stalno zvišanje jetrnih encimov in/ali zmanjšanje koncentracije serumskega albumina lahko kaže na hudo hepatotoksičnost. V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Pred histološkimi spremembami, fibrozo in redkeje cirozo jeter nenormalni rezultati testov delovanja jeter morda ne bodo izraženi. Obstajajo primeri ciroze, ko je koncentracija transaminaz normalna. Zato je treba poleg testov delovanja jeter razmisliti o neinvazivnih diagnostičnih metodah za spremljanje stanja jeter. Biopsijo jeter je treba obravnavati individualno, pri čemer je treba upoštevati pridružene bolezni, anamnezo in tveganja, povezana z biopsijo. Dejavniki tveganja za hepatotoksičnost vključujejo predhodno prekomerno uživanje alkohola, stalno zvišanje jetrnih encimov, anamnezo bolezni jeter, družinsko anamnezo dednih bolezni jeter, sladkorno bolezen, debelost in predhodni stik s hepatotoksičnimi zdravili ali kemikalijami ter dolgotrajno zdravljenje z metotreksatom.

Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme dajati dodatnih hepatotoksičnih zdravil, razen če je to nujno potrebno. Izogibati se je treba uživanju alkohola (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila, je treba natančneje spremljati jetrne encime.

Pri bolnikih z inzulinsko odvisno sladkorno boleznijo je potrebna večja previdnost, saj se je med zdravljenjem z metotreksatom v posameznih primerih razvila ciroza jeter brez povišanja transaminaz.

Za ugotovitev morebitne okvare izločanja metotreksata že v zgodnji fazi je priporočeno **spremljanje kreatinina, sečnine in elektrolitov** na 2. in 3. dan.

Če obstajajo znaki **okvarjenega delovanja ledvic** (npr. izraziti neželeni učinki predhodnega zdravljenja z metotreksatom ali obstrukcija sečil), je treba določiti očistek kreatinina.

Če se vrednosti kreatinina zvišajo, je treba odmerek zmanjšati; pri serumskih vrednostih kreatinina > 2 mg/dl, se zdravljenja z metotreksatom se ne sme uvesti. V primeru mejne ledvične funkcije (npr. pri višji starosti) je potrebno skrbno spremljanje. To velja zlasti, če so sočasno uporabljena tudi zdravila, ki lahko okvarijo izločanje metotreksata, povzročijo nefrotoksičnost (npr. nesteroidni antirevmatiki) ali povzročijo hematopoetske motnje.

Za ugotovitev sprememb na sluznici **je treba ustno votlino in žrelo dnevno pregledovati**.

Zlasti skrbno moramo spremljati bolnike s predhodno intenzivno radioterapijo ali slabim splošnim stanjem pa tudi otroke in starejše.

Pogostejši pregledi so lahko potrebni pri uvajanju zdravljenja, spreminjanju odmerka ali med obdobji povečanega tveganja za zvišane ravni metotreksata (npr. dehidracija, okvarjeno delovanje ledvic ter dodatno ali povečano sočasno dajanje zdravil kot so nesteroidni antirevmatiki).

Plodnost

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

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 reprodukcijo ter tveganjih za izgubo ploda in o kongenitalnih malformacijah (glejte poglavje 4.6). Pri neonkoloških indikacijah je treba pred uporabo zdravila Metotreksat Ebewe izključiti nosečnost. Ženske v spolno zrelem obdobju morajo med zdravljenjem in še vsaj šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri uporabi metotreksata za zdravljenje otrok je potrebna posebna previdnost. Zdravljenje mora potekati skladno s protokoli zdravljenja, ki so bili razviti posebej za otroke.

Uporaba pri starejših bolnikih

Posebna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih v višji starosti. Bolnike je treba pregledovati v kratkih intervalih za ugotovitev zgodnjih znakov toksičnosti.

Klinična farmakologija metotreksata pri višji starosti še ni bila popolnoma raziskana. Odmerek metotreksata je treba prilagoditi glede na zmanjšano delovanje jeter in ledvic zaradi višje starosti. Delno spremenjeni protokoli zdravljenja, npr. za zdravljenje ALL, so bili razviti za bolnike višje starosti (nad 55 let).

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

Pred uporabo zdravila Metotreksat Ebewe je treba potrditi odsotnost nosečnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Holestiramin lahko poveča ne-ledvično izločanje metotreksata zaradi prekinitve enterohepatičnega obtoka.

Sočasna uporaba **koncentratov eritrocitov** in metotreksata zahteva posebno spremljanje bolnikov, saj lahko pride do povečane toksičnosti zaradi dolgotrajnih visokih serumskih koncentracij metotreksata.

Sočasna uporaba **zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folata** (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol) lahko privede do povečane toksičnosti metotreksata. Zato je potrebna posebna previdnost pri že obstoječem pomanjkanju folne kisline.

Po drugi strani pa lahko sočasno dajanje **zdravil, ki vsebujejo folno kislino in vitaminskih pripravkov, ki vsebujejo folno kislino ali njihove derivate**, poslabša učinkovitost metotreksata.

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

V posameznih primerih so **kortikosteroidi** ob sočasni uporabi metotreksata pri bolnikih s herpesom zostrom ali postherpetično nevralgijo povzročili razsejani herpes zoster.

Kombinirana uporaba metotreksata z **leflunomidom** lahko poveča tveganje za pancitopenijo.

Sočasna uporaba **merkaptopurina** in metotreksata lahko poveča plazemsko raven merkaptopurina, tako da je pri sočasni uporabi morda potrebna prilagoditev odmerka.

V poskusih pri živalih so **nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s salicilno kislino**, zmanjšala tubularno izločanje metotreksata in zaradi zvišanih koncentracij metotreksata povečala njegovo toksičnost. Zato je pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in majhnih odmerkov metotreksata potrebna previdnost.

Vendar pa v kliničnih študijah, pri katerih so NSAID in salicilno kislino dajali sočasno bolnikom z revmatoidnim artritisom, niso opazili povečanja neželenih učinkov. Zdravljenje revmatoidnega artritisa z NSAID in sočasnimi majhnimi odmerki metotreksata lahko poteka le pod skrbnim nadzorom.

Pri sočasni uporabi NSAID in metotreksata, posebno pri velikih odmerkih, so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno s smrtjo, nepričakovano močnim zaviranjem kostnega mozga, aplastično anemijo in gastrointestinalno toksičnostjo.

V prisotnosti dejavnikov tveganja, npr. mejne ledvične funkcije, sočasna uporaba NSAID in metotreksata ni priporočljiva.

Sočasna uporaba metotreksata in **bazične terapije** (npr. s spojinami zlata, penicilaminom, hidroksiklorokinom, sulfasalazinom, azatioprinom, ciklosporinom) ni bila raziskana, zato ni mogoče izključiti zvečanja toksičnih učinkov metotreksata.

Kombinacija metotreksata in **sulfasalazina** lahko poveča učinek metotreksata, saj sulfasalazin povzroča zaviranje sinteze folne kisline. To lahko povzroči povečano tveganje za neželene učinke, čeprav so to v večih študijah opazili samo pri posameznih bolnikih.

Peroralni antibiotiki, kot tetraciklini, kloramfenikol in neabsorptivni antibiotiki širokega spektra, lahko zmanjšajo črevesno absorpcijo metotreksata ali vplivajo na enterohepatično cirkulacijo z zaviranjem črevesne flore in bakterijske presnove metotreksata.

Penicilini in sulfonamidi lahko v posameznem primeru zmanjšajo ledvični očistek metotreksata. Sočasno z zvišanimi serumskimi koncentracijami metotreksata se lahko pojavi hematološka in gastrointestinalna toksičnost.

Ciprofloksacin zmanjša ledvično tubularno sekrecijo, zato je treba sočasno uporabo metotreksata s tem zdravilom skrbno spremljati.

Pirimetamin ali **kotrimoksazol**, ki se uporabljata v kombinaciji z metotreksatom, lahko povzročita pancitopenijo, verjetno zaradi aditivne inhibicije reduktaze dihidrofolne kisline pri sočasni uporabi teh učinkovin in metotreksata (glede interakcij med sulfonamidi in metotreksatom glejte zgoraj).

Sočasna uporaba **zaviralcev protonske črpalke** (omeprazola, pantoprazola, lansoprazola) lahko povzroči zapoznelo ali zavrto ledvično izločanje metotreksata in s tem povečano koncentracijo metotreksata v plazmi s kliničnimi znaki in simptomi toksičnosti metotreksata. Pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna previdnost.

Metotreksat lahko zmanjša očistek **teofilina**. Zato je treba pri sočasni uporabi z metotreksatom spremljati ravni teofilina.

Naslednje učinkovine lahko povečajo biološko uporabnost metotreksata (posredno povečanje odmerka) in povečajo njegovo toksičnost zaradi **izpodrinjenja metotreksata z vezave na plazemskih beljakovinah**: amidopirinski derivati, paraaminobenzojska kislina, barbiturati, doksorubicin, peroralni kontraceptivi, fenilbutazon, fenitoin, probenecid, salicilati, sulfonamidi, tetraciklini, pomirjevala,

sulfonilsečnine, penicilini, pristinamicin in kloramfenikol. Sočasno uporabo metotreksata je zato treba skrbno spremljati.

Naslednje učinkovine lahko povzročijo **zmanjšanje tubularne sekrecije** in posledično povečano toksičnost metotreksata, zlasti v območju majhnega odmerka: paraaminohipurna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, probenecid, salicilati, sulfonamidi in druge šibke organske kisline. Sočasno uporabo metotreksata je zato treba skrbno spremljati.

Ob **(predhodnem) zdravljenju z zdravili, ki lahko povzročajo neželene reakcije na kostni mozeg** (npr. amidopirinski derivati, kloramfenikol, fenitoin, pirimetamin, sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, citostatiki), je pri zdravljenju z metotreksatom treba upoštevati možnost obsežnih hematopetskih motenj.

Pri sočasni uporabi **triamterena** in metotreksata so poročali o zaviranju kostnega mozga in znižanih ravneh folata.

Med zdravljenjem z metotreksatom se **živa cepiva** ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Poročali so, da se pri sočasni uporabi levetiracetama in metotreksata zmanjša očistek metotreksata, kar povzroči povečano/podaljšano koncentracijo metotreksata v krvi, lahko tudi nad mejo toksičnosti. Pri bolnikih, ki se zdravijo sočasno z obema zdraviloma, je treba pozorno spremljati ravni metotreksata in levetiracetama v krvi.

Uporaba didušikovega oksida povečuje učinek metotreksata na presnovo folatov, kar povečuje toksičnost in lahko na primer povzroči hudo, nepredvidljivo mielosupresijo in stomatitis ter v primeru intratekalne uporabe hudo nepredvidljivo nevrotoksičnost. Čeprav se ta učinek lahko omili z apliciranjem kalcijevega folinata, se je treba sočasni uporabi didušikovega oksida in metotreksata izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri neonkoloških indikacijah je uporaba metotreksata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če pride do zanositve med zdravljenjem z metotreksatom in v obdobju do šest mesecev po njem, je treba bolnico seznaniti s tveganji za škodljive učinke na otroka, povezane z zdravljenjem, ter opraviti ultrazvočne preiskave za potrditev normalnega razvoja plodu. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, zlasti med prvim trimesečjem (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je bilo teratogeno delovanje metotreksata pri ljudeh; poročali so o smrti ploda, splavih in/ali kongenitalnih malformacijah (npr. lobanje in obraznih kosti, srčno-žilnega sistema, centralnega živčnega sistema in okončin).

Metotreksat ima močan teratogeni učinek na ljudi s povečanim tveganjem za spontani splav, zastoj rasti ploda in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo.

- Spontani splavi so bili ugotovljeni pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih zdravljenju z 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 %.
- Večje prirojene okvare so bile ugotovljene pri 6,6 % živorojenih otrok pri ženskah, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravljenju z 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 višje stopnje spontanega splavov in kongenitalnih malformacij, zlasti pri odmerkih, ki se pogosto uporabljajo pri onkoloških indikacijah.

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

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

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, povezanim 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 in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z metotreksatom. Moški ne smejo darovati sperme med zdravljenjem ali še 3 mesece po koncu zdravljenja z metotreksatom.

Dojenje

Metotreksat se izloča v materino mleko in lahko povzroči škodljive učinke pri dojenih otrocih, zato je dojenje v času zdravljenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če razmišljate o uporabi zdravila v času dojenja, je treba pred začetkom zdravljenja dojenje prekiniti.

Plodnost

Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo, kar lahko povzroči zmanjšano plodnost. Ugotovljeno je, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo. Pri onkoloških indikacijah se ženskam, ki nameravajo zanositi svetuje, da se pred začetkom zdravljenja posvetujejo v ambulantni za genetsko svetovanje, moški pa se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati o možnosti shranitve sperme, ker je metotreksat pri velikih odmerkih lahko genotoksičen (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med uporabo metotreksata se lahko pojavijo neželeni učinki na osrednji živčni sistem, kot sta utrujenost in omotica, zato se lahko v posameznih primerih zmanjša sposobnost vožnje in/ali upravljanja strojev. To se v večji meri izrazi pri sočasni uporabi alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pojavnost in resnost neželenih učinkov sta običajno odvisni od odmerka, načina in trajanja uporabe metotreksata. Ker se lahko resne neželene reakcije pojavijo kadar koli in že pri majhnih odmerkih, je nujno, da zdravnik redno spremlja bolnike v krajših časovnih razmikih.

Večina neželenih učinkov je reverzibilnih, če jih prepoznamo dovolj zgodaj.

Vendar pa lahko nekateri od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov v zelo redkih primerih povzročijo nenadno smrt.

Ob pojavu neželenih učinkov je treba zmanjšati odmerek ali, odvisno od resnosti in jakosti, prekiniti zdravljenje ter izvesti ustrezne ukrepe (glejte poglavje 4.9). Če se zdravljenje z metotreksatom ponovno uvede, je pri nadaljnji uporabi potrebna previdnost, skrbno ovrednotenje nujnosti ponovnega zdravljenja in povečana pozornost glede ponovnega pojava toksičnosti.

Mielosupresija in mukozitis sta običajno toksična učinka, ki omejujeta odmerek. Njuna resnost je odvisna od odmerka, načina in trajanja uporabe metotreksata. Mukozitis se pojavi pribl. 3-7 dni po uporabi metotreksata, levkopenija in trombocitopenija se pojavita 5-13 dni po uporabi metotreksata. Mielosupresija in mukozitis sta pri bolnikih z nemotenim mehanizmom izločanja na splošno reverzibilna v 14 dneh.

Najpogostejši neželeni učinki so trombocitopenija, levkopenija, glavobol, vrtoglavica, kašelj, izguba apetita, driska, bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, ulcerativni stomatitis (še posebej v prvih 24-48 urah po uporabi metotreksata), povišanje jetrnih encimov in bilirubina, alopecija, zmanjšan očistek kreatinina, utrujenost in splošno slabo počutje.

Ulcerativni stomatitis je običajno prvi znak toksičnosti.

Neželeni učinki v preglednici so opredeljeni z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (≥ 1.000 do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pod preglednico so navedeni dodatni podatki.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni*		herpes zoster	oportunistične okužbe (vključno s smrtnimi primeri)	sepsa (vključno s smrtnimi primeri)	herpes simpleks, hepatitis, kriptokokoza, histoplazmoza, okužbe s citomegalovirusi, vključno s pljučnico, razsejani herpes simpleks, nokardioza, pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jirovecii</i> *	pljučnica, reaktiviranje okužbe s hepatitisom B, poslabšanje okužbe z virusom hepatitisa C
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			maligni limfom*			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	trombocitopenija, levkopenija	anemija, pancitopenija, mielosupresija, agranulocitoza		megaloblastna anemija	aplastična anemija, eozinofilija, nevtropenija, limfadenopatija (delno reverzibilna), limfoproliferativne bolezni (glejte opis spodaj) (deloma reverzibilne)	

Bolezni imunskega sistema*			alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, imunosupresija		hipogama-globulinemija	
Presnovne in prehranske motnje			diabetes mellitus			
Psihiatrične motnje			depresija	nihanja razpoloženja, prehodne motnje zaznavanja		
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica	zaspanost, parestezija	hemipareza, zmedenost	pareza, motnje govora, vključno z dizartrijo in afazijo, levkoencefalopatija	miastenija in bolečine v okončinah, dizgevizija (kovinski okus), akutni aseptični meningitis, meningizem (paraliza, bruhanje), sindrom kranialnega živca parestezija/hipopares tezija	nevrotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demenca, zvišanje tlaka cerebrospinalne tekočine
Očesne bolezni		konjunktivitis		okvara vida (delno huda), huda tromboza mrežnične vene	periorbitalni edem, blefaritis, epifora, fotofobija, prehodna slepota, izguba vida	
Srčne bolezni					perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada	
Žilne bolezni			vaskulitis, alergijski vaskulitis	hipotenzija, tromboembolični dogodki (vključno z arterijsko trombozo, cerebralno trombozo, tromboflebitisom, 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, plevralni izliv	faringitis, dihalni zastoj, pljučna embolija	kronična intersticijska pljučna bolezen, astma, bronhialnim podobne reakcije s kašljem, dispneja in patološki izvidi pri testih pljučne funkcije	pljučna alveolarna krvavitev**, bolečina v prsnem košu, hipoksija
Bolezni prebavil*	izguba apetita, driska (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi		gastro-intestinalne razjede in	enteritis, gingivitis, črno blato	hematemeza	neinfekcijski peritonitis, črevesna perforacija, glositis

	metotreksata), bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, ulcerativni stomatitis (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi metotreksata)		krvavitve, pankreatitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišane vrednosti jetrnih encimov (ALAT, [GPT], ASAT [GOT], alkalne fosfataze in bilirubina)		hepatotoksičnost, steatoza jeter, kronična fibroza jeter in ciroza jeter, znižane ravni serumskega albumina	akutni hepatitis	akutna jetrna nekroza, akutna jetrna degeneracija, odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja*	alopecija	eksantem, eritem, pruritus, fotosenzitivnost, razjede na koži	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)* - kot hudi toksični posledici; herpetiformne kožne erupcije, urtikarija, povečana pigmentacija kože, noduloza, poslabšanje celjenja ran	akne, petehije, ekhimoze, multiformni eritem, eritematozni izpuščaji, povečana pigmentacija nohtov, oniholiza	furunkuloza, teleangiektazija, akutna zanohtnica (paronihija)	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), dermatitis, eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgiya, mialgiya, osteoporoza	stresni zlom		osteonekroza čeljustnic (sekundarna limfoproliferativnim motnjam)
Bolezni sečil	zmanjšan očistek kreatinina		nefropatija, odpoved ledvic, cistitis z razjedami (možno s hematurijo), motnje uriniranja, disurija, oligurija, anurija	hiperurikemija, povečana koncentracija sečnine in kreatinina v serumu, azotemija	hematurija, proteinurija	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			nenormalnosti ploda	splav	smrt ploda	
Motnje reprodukcije in dojk			vnetje in razjede nožnice	prehodna oligospermija, prehodne	poslabšana oogeneza/spermatogeneza*, neplodnost*, motnje ciklusa,	urogenitalna disfunkcija

				menstruacijske motnje	izguba libida, impotenca, nožnični izcedek, ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, splošno slabo počutje		pireksija			mrzlica, edem

*Za informacije o resnih neželenih učinkih glejte poglavje 4.4

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

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

O primerih prevelikega odmerjanja, ki je bilo včasih smrtno, so poročali po napačnem dnevnem odmerjanju peroralnega metotreksata namesto tedenskem odmerjanju. V teh primerih so simptomi, o katerih so pogosto poročali, hematološke in gastrointestinalne reakcije.

Pojavili so se npr. levkopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, nevtropenija, mielosupresija, mukozitis, stomatitis, razjede v ustih, navzea, bruhanje, gastrointestinalne razjede in krvavitve. V nekaterih primerih se simptomi zastrupitve niso pojavili.

Pri prevelikem odmerjanju so poročali tudi o smrtnih primerih. V teh primerih so poročali tudi o sepsi, septičnem šoku, odpovedi ledvic in aplastični anemiji.

Terapevski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Kalcijev folinat je na voljo kot specifični antidot za preprečevanje in zdravljenje toksičnih neželenih učinkov metotreksata.

V primeru znižanja ravni levkocitov po majhnem odmerku metotreksata, se lahko takoj injicira npr. 6-12 mg kalcijevega folinata i.v. ali i.m., nato pa večkrat (vsaj 4-krat) enak odmerek v 3-6-urnih presledkih.

Učinkovitost kalcijevega folinata pada s povečevanjem razmikov med uporabo metotreksata in uporabo kalcijevega folinata. Za določitev optimalnega odmerka in trajanja uporabe kalcijevega folinata je potrebno spremljanje ravni metotreksata v serumu.

V primeru izrazitega prevelikega odmerjanja bo morda potrebna hidracija in alkalizacija urina, da se prepreči precipitacija metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih.

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

Učinkovit očištek metotreksata je bil dosežen s hemodializo z dializatorjem z visokim pretokom.

Standardna hemodializa in peritonealna dializa nista privedli do hitrejšega izločanja metotreksata.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX03

Analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA01

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih učinkovin, imenovanih antimetaboliti (zaviralci celične presnove). Deluje s pomočjo kompetitivne inhibicije encima dihidrofolat-reduktaze in s tem zavira sintezo DNK. Ni še pojasnjeno, ali je njegova učinkovitost pri obvladovanju luskavice, psoriatičnega artritisa ali kroničnega poliartritisa posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in v kakšni meri k tem učinkom prispeva z metotreksatom povzročeno povečanje zunajcelične koncentracije adenoзина na mestih vnetja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni poti uporabe se metotreksat absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Pri dajanju manjših odmerkov (7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine) je povprečna biološka uporabnost metotreksata okoli 70 %, čeprav sta možni inter- in intraindividualna variabilnost (25–100 %). Maksimalne plazemske koncentracije so dosežene po 1–2 urah. Subkutana, intramuskularna in intravenska uporaba izkazujejo podobno biološko uporabnost. Približno 50 % metotreksata je vezanega na serumske beljakovine. Po porazdelitvi po telesnih tkivih se zlasti v jetrih, ledvicah in vranici lahko kopičijo visoke koncentracije metotreksata v obliki poliglutamatov, te se lahko ohranijo tudi več tednov ali mesecev. Pri aplikaciji majhnih odmerkov metotreksat prehaja v likvor v minimalni količini; pri velikih odmerkih (300 mg/kg telesne mase) so bile koncentracije, izmerjene v likvorju, med 4 in 7 µg/ml. Povprečni terminalni razpolovni čas znaša 6–7 ur in izkazuje veliko variabilnost (3–17 ur). Razpolovni čas je lahko pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (plevralni izliv, ascites) do štirikrat daljši od normalne vrednosti. Približno 10 % danega odmerka se presnovi v jetrih. Poglavitni presnovek je 7-hidroksimetotreksat.

Metotreksat se izloča, predvsem v nespremenjeni obliki, primarno preko ledvic z ledvično glomerulno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih. Približno 5–20 % metotreksata in 1–5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem; enterohepatično kroženje je izrazito.

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

Pri podganah in opicah metotreksat prehaja skozi placentalno bariero.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Študije kronične toksičnosti na miših, podganah in psih so pokazale toksične učinke v obliki gastrointestinalnih lezij, zaviranja delovanja kostnega mozga in hepatotoksičnosti.

Mutageni in karcinogeni potencial

Dolgotrajne študije na podganah, miših in hrčkih niso pokazale tumorogenega potenciala metotreksata. Metotreksat inducira genske in kromosomske mutacije tako *in vitro* kot *in vivo*. Pri ljudeh sumijo na mutageni učinek.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Teratogeni učinek so ugotovili pri štirih živalskih vrstah (podgane, miši, kunci, mačke). Pri opicah rezus se ni pojavila nobena malformacija, ki bi jo lahko primerjali s situacijo pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
krompirjev škrob
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi pod 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omot, zaprt z aluminijasto folijo

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

5 mg tablete: 20 in 50 tablet

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Avstrija

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

H/11/01948/001-005, 007-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. 09. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 08. 01. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2023