

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Ebewe 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 100 mg metotreksata.

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 500 mg metotreksata.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 1000 mg metotreksata.

Ena viala s 50 ml koncentrata vsebuje 5000 mg metotreksata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, temno rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Metotreksat Ebewe 100 mg/ml se daje intravensko.

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

Zdravljenje z velikimi odmerki:

Pri določenih vrstah novotvorb se lahko metotreksat uporablja v zelo velikih odmerkih (> 1 g).

Bolezenska stanja, ki jih lahko uspešno zdravimo z velikimi odmerki metotreksata, bodisi samega ali sočasno z drugimi citostatiki, so akutna limfoblastna levkemija, osteogeni sarkom in določeni čvrsti tumorji. Veliki odmerki metotreksata se običajno dajejo v obliki 24-urne infuzije.

Odmerek se običajno izračuna na m² telesne površine.

Pri uporabi metotreksata v odmerkih, večjih od 500 mg/m² telesne površine, je potrebno zaščitno zdravljenje s kalcijevim folinatom. O zaščitnem zdravljenju je treba razmisliti tudi pri odmerkih 100–500 mg/m² telesne površine.

Praviloma je začetni odmerek kalcijevega folinata 15 mg (6–12 mg/m²) in ga je treba dati 12–24 ur (največ 24 ur) po začetku infundiranja metotreksata. Enak odmerek se daje v 6-urnih presledkih

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

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

Poleg uporabe kalcijevega folinata se hitro izločanje metotreksata zagotavlja z:

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

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

Za podrobnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti kalcijevega folinata.

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

Naslednji režimi zdravljenja so podani samo kot primeri.

Akutna limfoblastna levkemija:

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

Pri otrocih:

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

Pri odraslih:

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

Rak dojke:

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

Osteosarkom:

Učinkovito kombinirano zdravljenje zahteva sočasno dajanje več citotoksičnih kemoterapevtikov.

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost pri uporabi metotreksata.

Odmerek je treba prilagoditi, kot je navedeno v preglednici:

% odmerka, ki ga je treba dati

očistek kreatinina (ml/min)

> 50 100 %

$20-50$ 50 %

< 20 metotreksata se ne sme uporabiti

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Bolnikom z znatno obstoječo ali preteklo boleznijo jeter, zlasti če jo je povzročil alkohol, dajemo metotreksat, če sploh, z veliko previdnostjo.

Starejši bolniki

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

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 prisotne aktivne okužbe;
- stomatitis, razjede v prebavilih;
- dokazana okvara delovanja jeter;
- dokazana okvara delovanja ledvic;
- motnje hematopoetskega sistema (npr. po predhodni radioterapiji ali kemoterapiji);
- imunska pomanjkljivost;
- prekomerno uživanje alkohola;
- dojenje (glejte poglavje 4.6);
- sočasno cepljenje z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje mora izvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem tumorjev z metotreksatom.

Toksičnost

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

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 rednimi laboratorijskimi pregledi).

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

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

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 podaljšane 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 limfatični sistem

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

Prvi znaki teh življenje ogrožajočih zapletov so lahko: zvišana telesna temperatura, vneto žrelo, razjede 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 zgornjem levem 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 povzroči akutni **hepatitis** in kronično, lahko tudi smrtno **hepatotoksičnost** (fibrozo in cirozo), vendar se to navadno pojavi šele po dolgotrajni uporabi. Pogosto opazimo akutna zvečanja ravni jetrnih encimov. Ta so ponavadi prehodna in asimptomatska ter niso znak kasnejših bolezni jeter.

Metotreksat je povzročil **reaktivacijo okužb s hepatitisom B in poslabšanje okužbe s hepatitisom C**, ki 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 preiskav zdravljenje z metotreksatom za nekatere bolnike morda ne bo primerno.

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

Na splošno je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s **sladkorno boleznijo, odvisno od insulina**, saj so se pri zdravljenju z metotreksatom pojavili posamični primeri ciroze jeter brez občasnega zvečanja 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, serumska 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 povzročijo **dehidracijo**, kot so bruhanje, driska in stomatitis, lahko povečajo toksičnost metotreksata, ker pride do povečanja koncentracije. V teh primerih je treba začeti s podporno terapijo in prekiniti uporabo metotreksata, dokler simptomi ne izzvenijo.

Živčni sistem

Pri bolnikih s predhodnim kranialnim obsevanjem so po intravenskem dajanju metotreksata poročali o **levkoencefalopatiji**. Kronična levkoencefalopatija se je pojavila tudi pri bolnikih, ki so prejeli ponavljajoče velike odmerke metotreksata skupaj s kalcijevim folinatom brez predhodnega kranialnega obsevanja. Obstajajo dokazi, da kombinirana uporaba kranialnega obsevanja skupaj z intratekalno uporabo metotreksata poveča pojavnost levkoencefalopatije (glejte tudi poglavje 4.8).

O levkoencefalopatiji so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat 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.

Po **intratekalni aplikaciji** metotreksata je treba bolnike spremljati glede znakov nevrotoksičnosti (poškodbe osrednjega živčevja, iritacija mening, prehodna ali trajna paraliza, encefalopatija).

Primere hudih nevroloških neželenih učinkov, od glavobola do paralize, kome in kapi podobnih epizod so opazili predvsem pri mladostnikih in mlajših odraslih, ki so prejeli metotreksat **intratekalno v kombinaciji z i.v. citarabinom**.

Med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata je bil opažen prehodni **akutni nevrološki sindrom**, ki se lahko kaže npr. v obliki vedenjskih anomalij, žariščnih senzomotoričnih simptomov (vključno s prehodno slepoto) in nenormalnimi refleksi. Natančen vzrok ni znan.

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, zvečana 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. intersticijskega edema, mononuklearnih infiltratov ali nekazeoznega granuloma). Pri sumu na te zaplete je treba zdravljenje z metotreksatom nemudoma prekiniti in izvesti temeljito preiskavo, med drugim za izključitev okužb in tumorjev. Kadar koli med zdravljenjem se lahko akutno pojavi bolezen pljuč, povzročena z metotreksatom. O njej so poročali že 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 hudih, 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 spremeni odziv na cepljenja in rezultate preiskav (imunološki postopki za oceno imunske reakcije). Cepljenja med zdravljenjem z metotreksatom so lahko neučinkovita.

Zaradi povečanega tveganja za okužbe se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme izvajati **cepljenja 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.

Uporaba velikih odmerkov za zdravljenje neoplastičnih bolezni (neodobrena indikacija) je v fazi raziskav; korist pri zdravljenju ni dokazana.

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).

Priporočeno nadaljnje spremljanje 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), izključitev tuberkuloze, če je potrebno, 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.

Potrebno je redno **spremljanje ravni metotreksata v serumu** v odvisnosti od odmerka ali upoštevanega protokola zdravljenja, zlasti med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata in po njem (glejte tudi poglavje 4.9). S tem se lahko toksičnost in potencialna smrtnost pri zdravljenju z metotreksatom znatno zmanjšata.

Bolniki s plevralnim izlivom, ascitesom, okluzijo v prebavnem traktu, predhodnim zdravljenjem s cisplatinom, dehidracijo, zmanjšanim pH urina ali okvarjenim delovanjem ledvic je povečano tveganje za povišane koncentracije ali zakasnjeno znižanje koncentracije metotreksata. Te bolnike je treba strogo spremljati.

Nekateri bolniki imajo lahko 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.

Zaščitno zdravljenje s kalcijevim folinatom (rešilno zdravilo) je treba izvesti po zdravljenju z metotreksatom pri odmerkih 100 mg/m² telesne površine in več. Glede na raven odmerka metotreksata in trajanje infuzije so potrebni različni odmerki kalcijevega folinata za zaščito normalnega izmenjevalnega tkiva pred hudimi toksičnimi neželenimi učinki.

Z ustrezno zaščito s kalcijevim folinatom je treba začeti v 42 do 48 urah po zdravljenju z metotreksatom. Koncentracijo metotreksata je treba spremljati vsaj po 24, 48 in 72 urah in če je treba, tudi nadaljevati, da se ugotovi, kako dolgo je treba nadaljevati z zaščito s kalcijevim folinatom.

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

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).

Najmanjša dosežena koncentracija (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 nevtrofili lahko občasno kažejo dve najmanjši doseženi koncentraciji: prva se pojavi v 4 - 7 dneh in druga po 12 - 21 dneh, nato pa sledi okrevanje.

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

Pri 13 - 20 % bolnikov, zdravljenih z metotreksatom, opazimo prehodno **zvečane ravni transaminaz** za 2-3-krat. To običajno ni razlog za spremembo sheme zdravljenja. Vendar pa je lahko vztrajni nenormalni rezultati testov jetrnih encimov in/ali zmanjšanje koncentracije serumskega albumina znak hude hepatotoksičnosti. V primeru vztrajnega zvečanja ravni jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih z dolgotrajnimi obstoječimi motnjami v delovanju jeter je treba metotreksat v vsakem primeru ukiniti. Diagnostika na podlagi encimov ni zadostna za napoved razvoja morfološko zaznavne hepatotoksičnosti, saj sta tudi v primeru normalne vrednosti transaminaz, lahko prisotni histološko prepoznavni jetrna fibroza ali redkeje ciroza.

Za ugotovitev morebitne okvare izločanja metotreksata že v zgodnji fazi je priporočeno **spremljanje koncentracije kreatinina, sečnine in elektrolitov** na 2. in 3. dan, zlasti med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata.

Če obstajajo dokazi **okvarjenega delovanja ledvic** (npr. izraziti neželeni učinki predhodnega zdravljenja z metotreksatom ali obstrukcija sečil), je treba določiti očistek kreatinina. Zdravljenje z metotreksatom v velikih odmerkih se lahko izvaja samo, če je koncentracija kreatinina v mejah normale.

Če se koncentracija kreatinina zveča, je treba odmerek zmanjšati; pri serumski koncentraciji kreatinina > 2 mg/dl, se zdravljenja z metotreksatom ne sme izvesti. V primeru mejne ledvične funkcije (npr. pri večji 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.

Med infundiranjem metotreksata je treba spremljati **izločanje urina in pH vrednosti urina**. Za zmanjšanje toksičnih učinkov na ledvice in profilakso ledvične odpovedi je nujno potrebna **zadostna intravenska aplikacija tekočin in alkalizacija urina** (pH urina ≥ 7) pri zdravljenju z velikimi odmerki metotreksata.

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 zvečane koncentracije metotreksata (npr. pri dehidraciji, okvarjenem delovanju ledvic, dodatnih ali povečanih odmerkih zdravil, ki se uporabljajo sočasno, 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 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.

Pri **pediatričnih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL)** se lahko po zdravljenju z intravenskim metotreksatom (1 g/m^2 telesne površine) pojavi huda nevrotoksičnost, ki se pogosto manifestira v generaliziranem ali parcialnem epileptičnem napadu. Levkoencefalopatijo in/ali mikroangiopatske kalcifikacije so običajno opazili s pomočjo slikovnih diagnostičnih preiskav pri simptomatskih bolnikih.

Uporaba pri starejših bolnikih

Posebna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih v večji starosti. Bolnike je treba pregledovati v kratkih intervalih za ugotovitev zgodnjih znakov toksičnosti. Glejte tudi poglavje 4.2 »Starejši bolniki«.

To zdravilo vsebuje 0,43 mmol (ali 9,7 mg) natrija na ml.

To zdravilo vsebuje 48,5 mg natrija na 5 ml vialo, kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 97 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 4,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 485 mg natrija na 50 ml vialo, kar je enako 24,25 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Metotreksat Ebewe v 50 ml viali ima visoko vsebnost natrija. To je treba še posebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z majhnim vnosom soli.

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. Pri bolnikih, ki prejemajo transfuzijo krvi po infuzijah metotreksata lahko v 24 urah pride do povečane toksičnosti zaradi podaljšanja časa prisotnosti visokih koncentracij metotreksata v serumu.

Sočasna uporaba **zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folata** (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) lahko privede do povečane toksičnosti metotreksata. Zato je potrebna posebna previdnost tudi 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. **Veliki odmerki kalcijevega folinata** lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata po intratekalni aplikaciji.

Hepatotoksičnost metotreksata se lahko poveča pri rednem uživanju alkohola ali uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil, kot so azatioprin, leflunomid, retinoidi, sulfasalazin. 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 koncentracijo merkaptopurina, tako da je pri sočasni uporabi morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pred ali med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata se ne sme uporabljati **imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARD) in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID)**.

Sočasno dajanje NSAID in velikih odmerkov metotreksata je privedlo do dolgotrajnejše zvečane koncentracije metotreksata v serumu, kar je povzročilo smrt zaradi hude hematološke toksičnosti (zaviranja delovanja kostnega mozga in aplastične anemije) ter gastrointestinalne toksičnosti.

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. Sočasna uporaba NSAID in majhnih odmerkov metotreksata lahko poteka le pod skrbnim nadzorom.

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

Sočasna uporaba metotreksata in DMARD (npr. soli zlata, penicilamina, hidroksiklorokina, sulfasalazina, azatioprina, ciklosporina) ni bila raziskana, zato ni mogoče izključiti zvečanja toksičnih učinkov metotreksata.

Peroralni antibiotiki, kot so 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 posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata. Sočasno z zvečano serumsko koncentracijo metotreksata se pojavi hematološka in gastrointestinalna toksičnost.

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

Pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo so med indukcijskim zdravljenjem, ki je vključevalo metotreksat v velikih odmerkih skupaj z zaščito s kalcijevim folinatom ter sočasno še prednizon, vinkristin in 6-merkaptopurin, opazili zmanjšanje koncentracije **fenitoina** v plazmi.

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

Pri sočasni uporabi metotreksata v velikih odmerkih in **prokarbazina** se poveča tveganje za okvaro delovanja ledvic.

Sočasna uporaba **zaviralcev protonske črpalke** (omeprazola, pantoprazola, lansoprazola) lahko povzroči zapoznelo ali zavirto ledvično izločanje metotreksata in s tem posredno povečanje odmerka.

Sočasni uporabi zaviralcev protonske črpalke in metotreksata v velikih odmerkih se je zato treba izogniti, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro.

Sočasna intratekalna uporaba metotreksata in intravenska uporaba **citarabina** lahko poveča tveganje za hude nevrološke neželene učinke, v razponu od glavobola do paralize, kome in kapi podobnih epizod.

Metotreksat lahko zmanjša očistek **teofilina**. Zato je treba pri sočasni uporabi z metotreksatom redno spremljati koncentracijo teofilina v plazmi.

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.

Pri uporabi kombinacije metotreksata v velikih odmerkih in potencialno nefrotoksičnega kemoterapevtika (npr. cisplatina) se lahko **poveča nefrotoksičnost**.

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

Pri sočasni uporabi triamterena in metotreksata so poročali o zaviranju kostnega mozga in znižani koncentraciji 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 povečano 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 onkoloških 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 med prvim trimesečjem (glejte poglavje 5.3). Ugotovljeno je bilo teratogeno delovanje metotreksata pri ljudeh: poročali so o smrtih ploda, splavih in/ali kongenitalnih malformacijah (npr. lobanje in obraznih kosti, srčno-žilnega sistema, centralnega živčnega sistema in okončin).

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

- Spontani splavi so bili ugotovljeni pri 42,5 % nosečnic, izpostavljenih 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 večje stopnje spontanega splava in kongenitalnih malformacij, zlasti pri odmerkih, ki se pogosto uporabljajo pri onkoloških indikacijah.

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

Pri onkoloških indikacijah se metotreksat ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju. V vsakem posameznem primeru je treba koristiti zdravljenja pretehtati glede na možno tveganje za plod. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem z metotreksatom zanosi, jo je treba seznaniti 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 bolnika 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 zdravljenje postane nujno v času dojenja, je treba dojenje prekiniti pred začetkom zdravljenja.

Plodnost

Metotreksat vpliva na spermatogenezo in oogenezo, kar lahko povzroči zmanjšano plodnost. Ugotovljeno je, da lahko metotreksat pri ljudeh povzroči oligospermijo, menstrualne motnje in amenorejo. Kaže, da ti učinki v večini primerov po prenehanju zdravljenja izginejo. Pri onkoloških indikacijah se ženskam, ki nameravajo zanositi, svetuje da se pred začetkom zdravljenja posvetujejo v ambulantni za genetsko svetovanje, moški pa se morajo pred začetkom zdravljenja 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 vrtoglavica, 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 in trajanja zdravljenja z metotreksatom. Ker se lahko hudi neželeni učinki 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 diagnosticiramo dovolj zgodaj. Vendar pa lahko nekateri od spodaj navedenih hudih neželenih učinkov v zelo redkih primerih povzročijo nenadno smrt.

Ob pojavu neželenih učinkov je treba, odvisno od resnosti in jakosti učinkov, zmanjšati odmerek ali 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 velikost odmerka. Njuna resnost je odvisna od velikosti odmerka, načina in trajanja uporabe metotreksata. Mukozitis se pojavi približno 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 metotreksata 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 ravni jetrnih encimov in bilirubina, alopecija, zmanjšan očistek kreatinina, utrujenost in splošno slabo počutje.

Ulcerozni 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)	hepatitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa, kriptokokoza, histoplazmoza, okužbe s	pljučnica, ponovno aktiviranje okužbe s hepatitisom B, poslabšanje okužbe s hepatitisom C

					citomegalovirusi, vključno s pljučnico, razsejani herpes simpleks, nokardioza, pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jirovecii</i> *	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			maligni limfom*		sindrom tumorske lize*	
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, epileptični krči (v primeru parenteralne uporabe)	pareza, motnje govora, vključno z dizatrijo in afazijo, mielopatija (po lumbalni aplikaciji)	miastenija in bolečina v okončinah, disgevizija (kovinski okus), akutni aseptični meningitis, meningizem (paraliza, bruhanje), sindrom kranialnega živca	nevrotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demenca, zvišanje tlaka cerebrospinalne tekočine; intravensko dajanje metotreksata lahko vodi tudi do akutnega encefalitisa in akutne encefalopatije, ki povzročita smrt
Očesne bolezni		konjunktivitis		okvara vida (delno huda), huda tromboza mrežnične vene	periorbitalni edem, blefaritis, epifora, fotofobija, prehodna slepota, izguba vida	
Srčne bolezni					perikarditis, perikardialna tamponada, perikardialni izliv	

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, bronhialni astmi podobne reakcije s kašljem, dispneja in patološki izvidi pri testih pljučne funkcije	bolečina v prsnem košu, hipoksija
Bolezni prebavil*	izguba apetita, driska (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi metotreksata), bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, ulcerativni stomatitis (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi metotreksata)		gastrointestinalne razjede in krvavitve, pankreatitis	enteritis, gingivitis, črno blato	hematemeza	neinfekcijski peritonitis, črevesna perforacija, glositis
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 razkroj jeter, 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	akne, petehije, ekhimoze, multififormni eritem, eritematozni izpuščaji, povečana pigmentacija nohtov, oniholiza	furunkuloza, teleangiektazija, akutna okužba nohtne posteljice (paronihija)	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), dermatitis, eksfoliacija kože/eksfoliativni dermatitis

			pigmentacija kože, noduloza, poslabšanje celjenja ran			
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			razjede in vnetje nožnice	prehodna oligospermija, prehodne menstrualne motnje	poslabšana oogeneza/spermatogeneza*, neplodnost*, motnje ciklusa, izguba libida, impotenca, nožnični izcedek, ginekomastija	urogenitalna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, splošno slabo počutje		pireksija			mrzlica

* Za informacije o resnih neželenih učinkih glejte poglavje 4.4

Neželeni učinki med intratekalno uporabo metotreksata

Toksičnost na osrednje živčevje, ki se lahko pojavi po intratekalni uporabi metotreksata, se kaže na različne načine:

- akutni kemični arahnoiditis (vnetje arahnoidne membrane), ki se kaže v glavobolu, dorzalgi, togosti vratu in zvišani telesni temperaturi;
- subakutna mielopatija, za katero je značilna npr. parapareza/paraplegija (ki vključuje eno ali več korenin spinalnega živca)
- kronična levkoencefalopatija, ki se kaže v zmedenosti, razdražljivosti, zaspanosti, ataksiji, demenci, epileptičnih napadih in komi. Ta toksičnost na centralno živčevje se lahko stopnjuje in povzroči smrt.

Obstajajo dokazi, da kombinirana uporaba kranialnega obsevanja skupaj z intratekalno uporabo metotreksata poveča pogostnost levkoencefalopatije. Po intratekalni uporabi metotreksata je treba bolnike natančno preverjati glede morebitnih znakov nevrotoksičnosti (iritacija mening, prehodna ali trajna paraliza, encefalopatija).

Intratekalno in intravensko dajanje metotreksata lahko privede tudi do akutnega encefalitisa in akutne encefalopatije, kar povzroči smrt.

Poročali so o bolnikih s periventrikularnim limfomom osrednjega živčevja, pri katerih se je po intratekalnem zdravljenju z metotreksatom razvila možganska hernija.

Neželeni učinki med intramuskularno uporabo metotreksata

Po **intramuskularni uporabi** metotreksata se na mestu injiciranja lahko pojavijo **lokalni neželeni učinki** (pekoč občutek) ali poškodbe (nastanek sterilnega abscesa, propad maščobnega tkiva).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Izkušnje po prihodu zdravila na trg so pokazale, da se je preveliko odmerjanje metotreksata običajno pojavilo po peroralni uporabi, vendar tudi po intravenski, intramuskularni in intratekalni uporabi. V poročilih o peroralnem prevelikem odmerjanju so bolniki tedenski odmerek nenamerno jemali dnevno (kot skupni odmerek ali razdeljen na več posameznih odmerkov).

Simptomi po prevelikem peroralnem in intravenskem odmerjanju se kažejo predvsem na hematopoetičnem in gastrointestinalnem sistemu. 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 znaki 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.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

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

a) Preprečevanje

Pri odmerku metotreksata 100 mg/m² telesne površine in več, mora zdravljenju slediti dajanje kalcijevega folinata. Odmerek in trajanje uporabe kalcijevega folinata kot antidota določite na podlagi strokovne literature.

b) Zdravljenje

Zdravljenje simptomov zastrupitve z majhnim odmerkom metotreksata (enkratni odmerek <100 mg/m² telesne površine), do katere pride zaradi pomanjkanja tetrahidrofolne kisline: takojšnja uporaba 6-12 mg kalcijevega folinata i.v. ali i.m., čemur sledi več ponovitev (vsaj 4-krat) enakega odmerka v 3-6-urnih intervalih.

Uporabo povečane zaščite s kalcijevim folinatom pri zakasnjem izločanju metotreksata med zdravljenjem s srednje velikimi in velikimi odmerki metotreksata določite na podlagi strokovne literature.

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 bosta morda potrebni hidratacija in alkalizacija urina, da se prepreči precipitacija metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih.

Če zastrupitev nastane zaradi znatno zapoznelega izločanja (posledično povečana koncentracija metotreksata v serumu), npr. zaradi akutne ledvične insuficience, lahko prideta v poštev hemodializa in/ali hemoperfuzija. Učinkovit očišček metotreksata je bil dosežen z akutno hemodializo z dializatorjem z visokim pretokom. Standardna hemodializa in peritonealna dializa nista privedli do hitrejšega izločanja metotreksata.

Pri nenamernem intratekalnem prevelikem odmerjanju bodo morda potrebni intenzivni sistemski protiukrepi:

Sistemska - ne intratekalna! - uporaba kalcijevega folinata v velikih odmerkih, alkalna diureza, hitra drenaža cerebrospinalne tekočine in ventrikulo-lumbarna perfuzija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA01

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih učinkovin, imenovanih antimetaboliti (zaviralci celične presnove). Deluje s kompetitivno inhibicijo encima dihidrofolat-reduktaze in s tem zavira sintezo DNK. Poleg tega ima imunosupresivne in protivnetne učinke.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

V prisotnosti okvare delovanja ledvic je izločanje znatno upočasnjeno. Ni znano, da bi bilo pri jetrni insuficienci izločanje poslabšano.

Pri podganah in opicah metotreksat prehaja skozi placentalno bariero.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

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

Mutageni in karcinogeni potencial

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

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

natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po odprtju 24 ur.

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne vialo iz stekla tipa I po Ph.Eur.

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

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

Viale so zaprte s klorobutilno zaporko, prevlečeno s fluoropolimerom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

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

Ravnanje s citostatiki

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

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

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

Nosečnice ne smejo ravnati s citostatiki.

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

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/11/01948/013-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.09.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 08.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2023