

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Namaxir 2,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 7,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 12,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 15 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 17,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 22,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 27,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Namaxir 30 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Namaxir 2,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,33 ml vsebuje 2,5 mg metotreksata.
Namaxir 7,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,30 ml vsebuje 7,5 mg metotreksata.
Namaxir 10 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,40 ml vsebuje 10 mg metotreksata.
Namaxir 12,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,31 ml vsebuje 12,5 mg metotreksata.
Namaxir 15 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,38 ml vsebuje 15 mg metotreksata.
Namaxir 17,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,44 ml vsebuje 17,5 mg metotreksata.
Namaxir 20 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,50 ml vsebuje 20 mg metotreksata.
Namaxir 22,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,56 ml vsebuje 22,5 mg metotreksata.
Namaxir 25 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,63 ml vsebuje 25 mg metotreksata.
Namaxir 27,5 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,69 ml vsebuje 27,5 mg metotreksata.
Namaxir 30 mg: Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,75 ml vsebuje 30 mg metotreksata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (raztopina za injiciranje)

Bistra, rumeno-oranžna raztopina brez vidnih delcev.

Osmolalnost: 280–320 mOsm/kg.

pH: 7,0–9,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Namaxir je indicirano za zdravljenje

- aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih,
- poliartritičnih oblik hudega aktivnega juvenilnega idiopatskega artritisa, če odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ni zadosten,

- hude, trdovratne psorize, ki bolnika onemogoča in se ne odzove dovolj na druge oblike zdravljenja, npr. na fototerapijo, PUVA in retinoide, ter hudega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih,
- blage do zmerne Crohnove bolezni, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji s kortikosteroidi, pri odraslih bolnikih, ki so odporni na tiopurine ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Namaxir smejo predpisati le zdravniki, ki dobro poznajo glavne značilnosti tega zdravila in njegov mehanizem delovanja. Zdravilo morajo dajati zdravstveni delavci. Če klinične okoliščine dopuščajo, lahko lečeči zdravnik v izbranih primerih subkutano dajanje zdravila prepusti bolniku samemu. V takšnih primerih je zdravnik dolžan bolniku dati podrobna navodila o injiciranju zdravila. Zdravilo Namaxir je treba injicirati **enkrat na teden**.

Bolnika je treba izrecno opozoriti, da je zdravilo treba dajati **enkrat na teden**. Kot dan injiciranja je priporočljivo izbrati stalen ustrezen dan v tednu.

Pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (ascites, plevralni izliv) je izločanje metotreksata zmanjšano. Pri takšnih bolnikih je treba posebej natančno nadzirati toksičnost in jim je treba odmerek zmanjšati, v nekaterih primerih pa je treba uporabo metotreksata pri takšnih bolnikih prekiniti (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Odmerjanje

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden** subkutano. Glede na bolnikovo individualno aktivnost bolezni in prenašanje zdravila je mogoče začetni odmerek postopoma povečevati po 2,5 mg na teden. Tedenski odmerek na splošno ne sme preseči 25 mg. Toda odmerke nad 20 mg/teden lahko spremlja pomembno povečanje toksičnih učinkov, zlasti supresije kostnega mozga. Odziv na zdravljenje je mogoče pričakovati v 4 do 8 tednih. Ko je dosežen terapevtsko zaželeni rezultat, je treba odmerek postopoma zmanjšati na najmanjši možni učinkoviti vzdrževalni odmerek.

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, s poliartritično obliko juvenilnega idiopatskega artritisa.

Priporočeni odmerek je od 10 do 15 mg/m² telesne površine **enkrat na teden** subkutano. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo, je mogoče tedenski odmerek povečati do 20 mg/m² telesne površine **enkrat na teden**. A v primeru povečanja odmerka je treba bolnika pogosteje nadzirati.

Bolnike z JIA je treba vedno napotiti k specialistu za revmatologijo, specializiranemu za zdravljenje otrok in mladostnikov.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 3 let starosti, ni priporočljiva, ker za to populacijo ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih s psoriasis vulgaris in psoriatičnim artritisom

Da bi odkrili idiosinkratične neželene reakcije, je priporočljivo en teden pred zdravljenjem uporabiti testni odmerek od 5 do 10 mg parenteralno. Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg metotreksata **enkrat na teden** subkutano. Odmerek je treba povečevati postopoma in na splošno ne sme preseči tedenskega odmerka 25 mg metotreksata. Odmerke nad 20 mg/teden lahko spremlja pomembno povečanje toksičnosti, zlasti supresije kostnega mozga. Odziv na zdravljenje je na splošno mogoče pričakovati v 2 do 6 tednih. Ko je dosežen terapevtsko zaželeni rezultat, je treba odmerek postopoma zmanjšati na najmanjši možni učinkoviti vzdrževalni odmerek.

Odmerek se po potrebi poveča, vendar na splošno ne sme preseči največjega priporočenega tedenskega odmerka 25 mg. V redkih izjemnih primerih je lahko klinično upravičen večji odmerek, ki pa ne sme preseči največjega tedenskega odmerka 30 mg metotreksata, ker se toksičnost izrazito poveča.

Odmerjanje pri bolnikih s Crohnovo boleznijo

- Uvedba zdravljenja:
25 mg/eden subkutano.
Odziv na zdravljenje je mogoče pričakovati po približno 8 do 12 tednih.
- Vzdrževalno zdravljenje:
15 mg/eden subkutano.

V pediatrični populaciji ni dovolj izkušenj, da bi v tej populaciji priporočali uporabo zdravila Namaxir za zdravljenje Crohnove bolezni.

Posebne populacije bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Namaxir je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi, kot sledi:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek
> 50	100 %
20–50	50 %
< 20	Zdravila Namaxir se ne sme uporabljati

Glejte poglavje 4.3.

Bolniki z okvaro jeter

Metotreksat je treba zelo previdno – če sploh – uporabljati pri bolnikih s pomembno trenutno ali predhodno boleznijo jeter, zlasti če je ta bolezen posledica alkohola. Če je koncentracija bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), je metotreksat kontraindiciran.

Za celoten seznam kontraindikacij glejte poglavje 4.3.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših ljudeh je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka zaradi zmanjšane delovanja jeter in ledvic, pa tudi zaradi zmanjšanja rezerv folata, ki se pojavi s starostjo.

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

Pri bolnikih, ki imajo tretji prostor porazdelitve, se lahko razpolovni čas metotreksata podaljša do 4-krat v primerjavi z normalnim. Zato je treba odmerek metotreksata zmanjšati, v nekaterih primerih pa uporabo metotreksata prekiniti (glejte poglavji 5.2 in 4.4).

Trajanje in način uporabe

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Namaxir raztopina za injiciranje je treba dajati subkutano.

Celotno trajanje zdravljenja določi zdravnik.

Za dodatna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Opomba:

V primeru prehoda s peroralne na parenteralno uporabo bo morda potrebno zmanjšanje odmerka zaradi variabilne biološke uporabnosti metotreksata po peroralni uporabi.

V skladu z veljavnimi terapevtskimi smernicami zdravljenja bo morda potrebo razmisliti o dodajanju (nadomeščanju) folne kisline.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Namaxir je kontraindicirano pri

- preobčutljivosti na metotreksat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudi okvari jeter (glejte poglavje 4.2),
- zlorabi alkohola,
- hudi okvari ledvic (očistek kreatinina manj kot 20 ml/minuto, glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- obstoječih krvnih diskrazijah, npr. hipoplaziji kostnega mozga, levkopeniji, trombocitopeniji ali pomembni anemiji,
- resnih akutnih ali kroničnih okužbah, npr. pri tuberkulozi, HIV ali drugih sindromih imunske pomanjkljivosti,
- razjedah v ustni votlini in znani aktivni ulkusni bolezni prebavil,
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6),
- sočasnem cepljenju z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba jasno in izrecno povedati, da morajo zdravilo uporabljati **enkrat na teden**, ne vsak dan.

Med zdravljenjem je treba bolnike ustrezno nadzorovati, da je mogoče znake morebitnih toksičnih učinkov ali neželenih učinkov odkriti in ovrednotiti čim prej. Zato smejo metotreksat dajati le zdravniki, ki imajo znanje o antimetabolitnem zdravljenju in izkušnje z njegovo uporabo, oziroma se ga sme dajati le pod nadzorom takšnih zdravnikov. Zaradi možnosti hudih ali celo smrtnih toksičnih reakcij mora zdravnik bolnika izčrpno seznaniti s spremljajočimi tveganji in priporočenimi varnostnimi ukrepi.

Pediatrična populacija

Uporaba pri otrocih, mlajših od 3 let starosti, ni priporočljiva, ker za to populacijo ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.2).

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravljenja z metotreksatom po prekinitvi:

Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, jetrni encimi, bilirubin, albumin v serumu, rentgensko slikanje prsnega koša in preiskave delovanja ledvic. Kadar je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo in hepatitis.

Med zdravljenjem (vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev, pozneje pa vsaj enkrat na tri mesece):

V primeru povečanja odmerka pridejo v poštev pogostejše kontrole.

1. Pregled ust in žrela glede sprememb na sluznici
2. Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov. Zavrtje hematopoeze zaradi metotreksata se lahko pojavi nenadoma in ob navidezno varnih odmerkih. Vsako močno zmanjšanje števila levkocitov ali trombocitov zahteva takojšnje prenehanje uporabe zdravila in uvedbo ustreznega podpornega zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika obvestiti o vsakem znaku ali simptomu, ki kaže na okužbo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba skrbno kontrolirati krvno sliko in število trombocitov.
3. Testi jetrne funkcije: Posebno pozornost je treba nameniti pojavi jetrnih toksičnih učinkov. V primeru kakršnih koli nepravilnosti testov jetrne funkcije ali biopsije jeter se zdravljenja ne sme začeti, če pa se takšne nepravilnosti pojavijo med zdravljenjem, je zdravljenje treba prekiniti. Takšne nepravilnosti bi se morale normalizirati v dveh tednih; po tem času je zdravljenje po

zdravnikov presoji mogoče začeti znova. Ni dokazov, ki bi podpirali uporabo biopsije jeter za spremljanje hepatotoksičnosti pri revmatoloških indikacijah.

Potreba po biopsiji jeter pred zdravljenjem in med njim pri bolnikih s psoriazjo je sporna. Nadaljnje raziskave so potrebne, da bi ugotovili, ali lahko zaporedne preiskave jetrnih biokemičnih izvidov ali določanje propeptid kolagena tipa III v zadostni meri zaznajo hepatotoksične učinke. Ocenjevanje je treba opraviti od primera do primera in bi moralo razlikovati med bolniki brez dejavnikov tveganja in bolniki z dejavniki tveganja, npr. s predhodnim prekomernim uživanjem alkohola, trajnim zvišanjem jetrnih encimov, anamnezo bolezni jeter, družinsko anamnezo dedne bolezni jeter, sladkorno boleznijo, debelostjo in anamnezo pomembne izpostavljenosti hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam ter dolgotrajnim zdravljenjem z metotreksatom ali kumulativnimi odmerki 1,5 g ali več.

Preverjanje jetrnih encimov v serumu: Pri 13 do 20 % bolnikov je bilo opisano prehodno zvišanje transaminaz na dva- do trikratno zgornjo normalno mejo. V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanje zdravljenja.

Zaradi možnih toksičnih učinkov na jetra se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme uporabljati drugih hepatotoksičnih zdravil, *razen če je res nujno*. Bolniki se morajo izogniti uživanju alkohola ali ga močno zmanjšati (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki hkrati jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba skrbneje kontrolirati jetrne encime. Enako velja med sočasno uporabo hematotoksičnih zdravil (npr. leflunomida).

4. Delovanje ledvic je treba kontrolirati s preiskavami ledvične funkcije in analizo urina (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
Metotreksat se izloča predvsem skozi ledvice, zato je v primeru okvare ledvic mogoče pričakovati višjo koncentracijo v serumu; posledica so lahko hudi neželeni učinki.
V primeru okvarjenega delovanja ledvic (npr. pri starejših) morajo biti kontrole pogostejše. To še zlasti velja med sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na izločanje metotreksata, povzročajo okvaro ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), ali lahko prizadenejo nastajanje krvi. Toksičnost metotreksata lahko poveča tudi dehidracija.
5. Ocena dihal: Pozoren je treba biti na simptome okvarjenega delovanja pljuč in teste pljučne funkcije, če je treba. Prizadetost pljuč zahteva hitro diagnozo in opustitev metotreksata. Pljučni simptomi (zlasti suh, neproduktiven kašelj) ali nespecifičen pnevmonitis med zdravljenjem z metotreksatom lahko pomeni potencialno nevarno spremembo in zahteva prekinitev zdravljenja in skrbno preiskavo. Pojavi se lahko akutni ali kronični intersticijski pnevmonitis, pogosto v povezavi z eozinofilijo v krvi, in opisani so bili smrtni primeri. Čeprav je klinična slika raznolika, se bolnikom z boleznijo pljuč zaradi metotreksata praviloma pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja, hipoksemija in infiltrat na rentgenski sliki prsnega koša; izključiti je treba okužbo. Prizadetost pljuč zahteva hitro diagnozo in prenehanje zdravljenja z metotreksatom. Ta sprememba se lahko pojavi ne glede na odmerek.
6. Metotreksat lahko zaradi vpliva na imunski sistem poslabša odziv na cepljenje in vpliva na rezultate imunoloških testov. Posebna pozornost je potrebna tudi v primeru neaktivnih kroničnih okužb (npr. herpesa zoster, tuberkuloze, hepatitisa B ali C), ker lahko pride do njihove aktivacije. Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme izvajati cepljenj z živimi cepivi.

Bolnikom, ki prejemajo nizke odmerke metotreksata, se lahko pojavijo maligni limfomi; v takšnem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfom ne pokaže znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.

Med sočasno uporabo folatnih antagonistov (npr. trimetoprima-sulfametoksazola) je bila v redkih primerih opisana akutna megaloblastna pancitopenija.

Med zdravljenjem z metotreksatom se lahko znova pojavijo dermatitis, ki ga povzroča obsevanje in sončne opekline ("spominska reakcija"). Psoriatične spremembe se lahko med obsevanjem z UV-žarki in hkratno uporabo metotreksata poslabšajo.

Pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (ascites, plevralni izliv) je izločanje metotreksata zmanjšano. Takšne bolnike je treba posebej natančno nadzirati glede toksičnih učinkov in jim je treba odmerek zmanjšati, v nekaterih primerih pa je pri njih treba uporabo metotreksata prekiniti. Plevralni izliv in ascites je treba odstraniti pred uvedbo zdravljenja z metotreksatom (glejte poglavje 5.2).

Driska in ulcerativni stomatitis sta lahko toksična učinka in zahtevata prekinitev zdravljenja, ker se sicer lahko pojavi hemoragični enteritis in smrt zaradi perforacije črevesa.

Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Za zdravljenje psoriaze se lahko metotreksat uporablja le za primere hude, trdovratne psoriaze, ki bolnika močno prizadeva in ni ustrezno odzivna na druge oblike zdravljenja, vendar le če je diagnoza ugotovljena z biopsijo in/ali po posvetu z dermatologom.

Pri onkoloških bolnikih, ki so dobivali metotreksat, sta bili opisani encefalopatija oz. levkoencefalopatija in ju ni mogoče izključiti med zdravljenjem z metotreksatom pri neonkoloških indikacijah.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

Pred uporabo zdravila Namaxir je treba izključiti nosečnost. Metotreksat ima pri človeku embriotoksične učinke, povzroča splave in okvare pri plodu. Metotreksat med obdobjem uporabe prizadene spermatogenezo in oogenezo; posledica je lahko zmanjšanje plodnosti. Kot kaže, sta ta učinka po prenehanju zdravljenja reverzibilna. Moški in ženske morajo med zdravljenjem in vsaj še šest mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Z osebami v rodni dobi se je treba pogovoriti o možnih tveganjih za vplive na reprodukcijo, ustrezno je treba svetovati tudi njihovim partnerjem (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alkohol, hepatotoksična zdravila, hematotoksična zdravila

Verjetnost hepatotoksičnih učinkov metotreksata se v primeru rednega pitja alkoholnih pijač poveča; enako velja v primeru sočasnega jemanja drugih hepatotoksičnih zdravil (glejte poglavje 4.4). Bolnike, ki sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba posebno pozorno nadzirati. Enako velja za bolnike, ki sočasno dobivajo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, retinoide, sulfasalazin). Če je leflunomid uporabljen v kombinaciji z metotreksatom, se lahko poveča pojavnost pancitopenije in hepatotoksičnosti.

Kombinirano zdravljenje z metotreksatom in retinoidi, npr. z acitretinom ali etretinatom, poveča tveganje za hepatotoksičnost.

Peroralni antibiotiki

Peroralni antibiotiki, npr. tetraciklini, kloramfenikol in širokospektralni antibiotiki, ki se ne absorbirajo, lahko ovirajo enterohepatičen obtok z zavrtjem črevesne flore ali supresijo bakterijske presnove.

Antibiotiki

Antibiotiki, npr. penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata; koncentracija metotreksata v serumu se zviša, hkrati pa se lahko pojavijo hematološki in gastrointestinalni toksični učinki.

Zdravila, ki so v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi

Metotreksat je vezan na beljakovine v plazmi in ga lahko z njih izpodrinejo druga zdravila, ki se vežejo nanje, na primer salicilati, antidiabetiki, diuretiki, sulfonamidi, difenilhidantoin, tetraciklini, kloramfenikol, p-aminobenzojska kislina in kislota protivnetna zdravila; sočasna uporaba s temi zdravili lahko poveča toksičnost.

Probenecid, šibke organske kisline, pirazoli in nesteroidna protivnetna zdravila

Probenecid, šibke organske kisline (npr. diuretiki zanke) in pirazoli (fenilbutazon) lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in s tem zvišajo njegovo koncentracijo v serumu s posledično večjo hematotoksičnostjo. Možna je večja toksičnost v primeru kombinirane uporabe majhnih odmerkov metotreksata in nesteroidnih protivnetnih zdravil ali salicilatov.

Zdravila z neželenimi učinki na kostni mozeg

V primeru uporabe zdravil, ki imajo lahko neželene učinke na kostni mozeg (npr. sulfonamidov, trimetoprim-sulfametoksazola, kloramfenikola, pirimetamina), je treba biti pozoren na možno izrazito okvaro tvorbe krvi.

Zdravila, ki povzročajo pomanjkanje folatov

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročijo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidov, trimetoprim-sulfametoksazola), lahko poveča toksičnost metotreksata. Posebna pozornost je zato potrebna, če bolnik že ima pomanjkanje folne kisline.

Izdelki, ki vsebujejo folno ali folinsko kislino

Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo folno kislino, folinsko kislino ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

Druga antirevmatična zdravila

Na splošno ni pričakovati povečanja toksičnih učinkov metotreksata, če je zdravilo Namaxir uporabljeno sočasno z drugimi antirevmatičnimi zdravili (npr. spojinami zlata, penicilaminom, hidroksiklorokinom, sulfasalazinom, azatioprinom, ciklosporinom).

Sulfasalazin

Kombinacija metotreksata in sulfasalazina sicer lahko poveča učinkovitost metotreksata in s tem izzove več neželenih učinkov zaradi zavrtja sinteze folne kisline s sulfasalazinom, vendar so takšne neželene učinke opazili v več študijah opazili le pri redkih bolnikih.

Merkaptopurin

Metotreksat zviša koncentracijo merkaptopurina v plazmi. Kombinacija metotreksata in merkaptopurina zato lahko zahteva prilagoditev odmerka.

Zaviralci protonske črpalke

Sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke, npr. omeprazola in pantoprazola, lahko povzroči medsebojna delovanja. Sočasna uporaba metotreksata in omeprazola upočasni ledvično izločanje metotreksata. V enem primeru je bilo v kombinaciji s pantoprazolom opisano zavrto ledvično izločanje presnovka 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in mrazenjem.

Teofilin

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina; koncentracijo teofilina je treba med sočasno uporabo z metotreksatom kontrolirati.

Napitki, ki vsebujejo kofein ali teofilin

Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati prekomernemu pitju napitkov, ki vsebujejo kofein ali teofilin (kava, kofeinske brezalkoholne pijače, pravi čaj).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z gotovostjo izključiti obstoječo nosečnost z ustreznimi postopki, npr. s testom nosečnosti.

Nosečnost

Zdravilo Namaxir je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke metotreksata na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri človeku je metotreksat dokazano teratogen; opisano je, da povzroči smrt ploda in/ali prirojene nepravilnosti. Podatki o majhnem številu (42) izpostavljenih nosečnic kažejo večjo incidenco (1:14) malformacij (lobanje, srčno-žilnega sistema in okončin). V primerih, ko je bil metotreksat opuščen pred spočetjem, so poročali o normalnih nosečnostih. Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanositi. Če ženska med zdravljenjem zanosi, mora poiskati medicinsko svetovanje o tveganjih za neželene reakcije pri otroku, povezane z uporabo metotreksata. Zato morajo spolno zreli bolniki (ženske in moški) med zdravljenjem z zdravilom Namaxir in vsaj še 6 mesecev po takšnem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Metotreksat se izloča v materinem mleku. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je metotreksat kontraindiciran med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.3). Zato mora ženska pred začetkom zdravljenja nehati dojiti in med zdravljenjem ne sme dojiti.

Plodnost

Metotreksat med obdobjem uporabe prizadene spermatogenezo in oogenezo; posledica je lahko zmanjšanje plodnosti. Kot kaže, sta ta učinka po prenehanju zdravljenja reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat je lahko genotoksičen. Zato je priporočljivo, da ženska, ki želi zanositi, obišče center za genetsko svetovanje, in sicer že pred zdravljenjem, če je mogoče. Moški pa naj se pred začetkom zdravljenja posvetuje o možnosti shranitve semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med zdravljenjem z zdravilom Namaxir se lahko pojavijo simptomi osrednjega živčevja, npr. utrujenost (pogosto) in omotica (občasno); zdravilo ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo biti ob začetku zdravljenja z zdravilom Namaxir pozorni; če se jim pojavijo takšne težave, ne smejo opravljati nevarnih dejavnosti, na primer voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpomembnejša neželena učinka sta supresija hematopoetskega sistema in motnje prebavil.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Zelo redki: Opisani so bili posamezni primeri limfoma, ki so po prenehanju uporabe metotreksata v številnih primerih izginili. Novejša študija ni ugotovila, da bi zdravljenje z metotreksatom povečalo incidenco limfomov.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija, anemija, trombopenija.

Občasni: pancitopenija

Zelo redki: agranulocitoza, huda depresija kostnega mozga.

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: sprožitev sladkorne bolezni.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, utrujenost, zaspanost.

Občasni: omotica, zmedenost, depresivnost.

Zelo redki: okvara vida, bolečine, mišična šibkost ali parestezije v okončinah, sprememba okušanja (kovinski okus), konvulzije, meningizem, paraliza.

Ni znano: levkoencefalopatija.

Očesne bolezni

Redki: motnje vida.

Zelo redki: retinopatija.

Srčne bolezni

Redki: perikarditis, perikardialni izliv, perikardialna tamponada.

Žilne bolezni

Redki: hipotenzija, tromboembolični dogodki.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: pljučnica, intersticijski alveolitis/pnevmonitis, pogosto skupaj z eozinofilijo. Simptomi, ki nakazujejo potencialno hudo prizadetost pljuč (intersticijski pnevmonitis) so: suh, neproduktiven kašelj, težko dihanje in zvišana telesna temperatura.

Redki: pljučna fibroza, pljučnica zaradi *Pneumocystis carinii*, težko dihanje in bronhialna astma, plevralni izliv.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: stomatitis, dispepsija, navzea, izguba apetita.

Pogosti: razjede v ustih, driska.

Občasni: faringitis, enteritis, bruhanje.

Redki: gastrointestinalne razjede.

Zelo redki: hematemeza, hematoreja, toksični megakolon.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.4)

Zelo pogosti: zvišanje transaminaz.

Občasni: ciroza, fibroza in maščobna degeneracija jeter, znižanje albumina v serumu.

Redki: akutni hepatitis.

Zelo redki: odpoved jeter.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, eritem, srbenje.

Občasni: fotosenzibilizacija, izpadanje las, porast revmatičnih vozličev, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformni izpuščaj na koži, urtikarija.

Redki: izrazitejša pigmentacija, akne, ekhimoze.

Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), povečanje pigmentnih sprememb nohtov, akutna paronihija, furunkuloza, telangiektazije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgiya, mialgiya, osteoporoza.

Bolezni sečil

Občasni: vnetje in razjeda sečnega mehurja, okvara ledvic, mikcijske motnje.

Redki: odpoved ledvic, oligurija, anurija, elektrolitske motnje.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: vnetje in razjede v nožnici.

Zelo redki: zmanjšanje libida, impotenca, ginekomastija, oligospermija, motnje menstruacije, izcedek iz nožnice.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: alergijske reakcije, anafilaktični šok, alergijski vaskulitis, zvišana telesna temperatura, konjunktivitis, okužba, sepsa, slabše celjenje ran, hipogamaglobulinemija.

Zelo redki: lokalne spremembe (nastanek sterilnih abscesov, lipodistrofija) na mestu injiciranja po intramuskularni ali subkutani uporabi.

Pojavljanje in izrazitost neželenih učinkov sta odvisni od odmerka in pogostnosti uporabe. A ker se lahko hudi neželeni učinki pojavijo celo pri nižjih odmerkih, mora zdravnik bolnike nujno nadzirati v kratkih presledkih.

Podkožno dajanje metotreksata bolniki dobro prenesejo. Opazili so le blage lokalne kožne reakcije, ki so se med zdravljenjem zmanjšale.

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Toksični učinki metotreksata prizadenejo predvsem hematopoetski sistem.

Ukrepi zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja

Specifični antidot za nevtralizacijo neželenih toksičnih učinkov metotreksata je kalcijev folinat.

V primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba v eni uri intravensko ali intramuskularno dati odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali večji prevelikemu odmerku metotreksata; dajanje kalcijevega folinata je treba nadaljevati, dokler se koncentracija metotreksata v serumu ne zniža pod 10^{-7} mol/l.

V primeru hudega prevelikega odmerjanja sta lahko za preprečitev precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih potrebni hidracija in alkalizacija urina. Ne hemodializa ne peritonealna dializa ne izboljšata izločanja metotreksata. Opisano je, da so učinkovit očistek metotreksata dosegli z akutno intermitentno hemodializo z visokopretočnim dializatorjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi folne kisline. Oznaka ATC: L01BA01

Antirevmatično zdravilo za zdravljenje kroničnih vnetnih revmatičnih bolezni in poliartritičnih oblik juvenilnega idiopatskega artritisa. Imunomodulirajoče in protivnetno zdravilo za zdravljenje Crohnove bolezni.

Mehanizem delovanja

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih zdravil, imenovanih antimetaboliti. Deluje s kompetitivnim zavrtjem encima dihidrofolat-reduktaze in tako zavre sintezo DNA. Ni še pojasnjeno, ali je učinkovitost metotreksata pri vodenju psoriaze, psoriatičnega artritisa, kroničnega poliartritisa in Crohnove bolezni posledica protivnetnega ali imunosupresivnega učinka in v kolikšni meri k tem učinkom pripomore z metotreksatom povzročeno zvišanje zunajcelične koncentracije adenoзина na mestih vnetja.

Mednarodne klinične smernice uvrščajo uporabo metotreksata v drugo linijo zdravljenja pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki ne prenesejo imunomodulacijskih zdravil prve linije (npr. azatioprin [AZA] ali 6-merkaptopurin [6-MP]), ali se nanje ne odzovejo.

Neželeni učinki, opaženi v študijah metotreksata pri Crohnovi bolezni v kumulativnih odmerkih, niso pokazali drugačnih varnostnih značilnosti metotreksata, kot so znane že sicer. Zato je treba pri uporabi metotreksata za zdravljenje Crohnove bolezni upoštevati podobne previdnostne ukrepe kot pri drugih revmatskih in nerevmatskih indikacijah za uporabo metotreksata (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost subkutano, intravensko in intramuskularno injiciranega zdravila je podobna je skoraj 100-odstotna.

Porazdelitev

Približno 50 % metotreksata je vezanega na beljakovine v serumu. Po porazdelitvi v telesna tkiva je visoka koncentracija (v obliki poliglutamatov) dosežena v jetrih, ledvicah in vranici; ohrani se lahko več tednov ali mesecev. V majhnih odmerkih uporabljeni metotreksat v minimalni količini prehaja v likvor.

Biotransformacija

Približno 10 % uporabljenega odmerka metotreksata se presnovi v jetrih. Glavni presnovek je 7-hidroksimetotreksat.

Izločanje

Metotreksat se, v glavnem v nespremenjeni obliki, izloči predvsem skozi ledvice z glomerularno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih.

Približno od 5 do 20 % metotreksata in od 1 do 5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem.

Prisoten je izrazit enterohepatični obtok.

Povprečni razpolovni čas je od 6 do 7 ur; njegova variabilnost je precejšnja (od 3 do 17 ur). Pri bolnikih s tretjim prostorom porazdelitve (pleuralni izliv, ascites) je lahko razpolovni čas v primerjavi z normalnim do 4-krat daljši.

Posebne populacije bolnikov

V primeru ledvične insuficience je izločanje bistveno upočasnjeno. Okvarjeno izločanje pri insuficienci jeter ni znano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih kažejo, da metotreksat okvari plodnost, je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* in *in vitro*. Ker običajnih študij kancerogenosti niso izvedli, podatki študij kronične toksičnosti pri glodalcih pa so nekonsistentni, metotreksata **ni mogoče opredeliti** glede njegove kancerogenosti za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine:

Napolnjene injekcijske brizge iz brezbarvnega stekla (tipa I) s prostornino 1 ml in vgrajeno subkutano injekcijsko iglo in trdim ščitnikom igle. Čep bata iz klorobutilne gume (tipa I) in plastični nosilec, vstavljen v čep tako, da oblikuje bat brizge. Napolnjene injekcijske brizge so opremljene z varnostnim sistemom, ki pomaga preprečiti poškodbe z vbodom igle po uporabi.

Velikosti pakiranj:

Namaxir napolnjene injekcijske brizge, ki vsebujejo 0,33 ml (2,5 mg), 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,31 ml (12,5 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,44 ml (17,5 mg), 0,50 ml (20 mg), 0,56 ml (22,5 mg), 0,63 ml (25 mg), 0,69 ml (27,5 mg) ali 0,75 ml (30 mg) raztopine so na voljo v pakiranjih z 1 ali 4 brizgami z alkoholnimi blazinicami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Način ravnanja in odstranjevanja mora biti takšen kot za druga citotoksična zdravila in v skladu z lokalnimi predpisi. Noseče zdravstvene delavke ne smejo imeti opravka z zdravilom Namaxir in ga ne smejo injicirati.

Metotreksat ne sme priti v stik s kožo ali sluznicami. V primeru onesnaženja je treba prizadeti predel nemudoma sprati z veliko vode.

Samo za enkratno uporabo

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

Navodila za subkutano uporabo

Najprimernejši mesti za injiciranje sta:

- zgornji del stegen,
- trebuh (razen predela okrog popka).

1. Očistite predel izbranega mesta za injiciranje <(npr. s priloženo alkoholno blazinico)>.
2. Potegnite zaščitni plastični pokrovček naravnost dol.
3. Oblikujte kožno gubo, tako da previdno stisnete predel mesta za injiciranje.
4. Gubo morate držati stisnjeno, dokler brizge ne odmaknete od kože po končanem injiciranju.
5. Ko uporabljate napolnjeno injekcijsko brizgo, pred injiciranjem iz nje ne poskušajte odstraniti zračnega mehurčka, da ne boste izgubili zdravila.
6. Iglo do konca zabodite v kožo pod kotom 90 stopinj.
7. Tekočino injicirajte pod kožo tako, da počasi potisnete bat do konca brizge.
8. Odmaknite brizgo od kože pod enakim kotom 90 stopinj. Če je brizga opremljena z varnostnim sistemom, morate med odmikanjem brizge prst držati na nosilcu bata.
9. *Napolnjene injekcijske brizge z varnostnim sistemom:* Obrnite iglo proč od sebe in drugih ter z močnim pritiskom na bat aktivirajte varnostni sistem. Zaščitni rokav bo samodejno prekril iglo in slišali boste "klik", ki potrdi aktiviranje ščitnika.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/16/02113/001-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.03.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.7.2015