

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ebetrexat 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

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

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Bistra, žućkasta otopina za injekciju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Teški oblici aktivnog reumatoidnog artritisa (kroničnog poliartritisa)
  - a) kada terapija drugim lijekovima indiciranim za liječenje bolesti ili nesteroidnim antiflogisticima (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nije dovoljno djelotvorna ili se ne podnosi
  - b) kod primarno posebno agresivnih („malignih“) oblika reumatoidnog artritisa (kroničnog poliartritisa).
- Poliartritični oblici teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) od navršene treće godine života pri nedostatnom odgovoru na NSAID-ove.
- Teški oblici psorijaze (*psoriasis vulgaris*), osobito plak psorijaze i psorijatični artritis kada odgovor na uobičajenu terapiju nije adekvatan.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Metotreksat smiju propisivati samo liječnici iskusni u liječenju metotreksatom, koji u cijelosti razumiju rizike terapije metotreksatom.

### **Važno upozorenje o doziranju lijeka Ebetrexat (metotreksat)**

Prilikom liječenja reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa i psorijaze, Ebetrexat (metotreksat) **se smije primjenjivati samo jednom tjedno**. Pogreške u doziranju prilikom primjene lijeka Ebetrexat (metotreksat) mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući smrt. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

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

#### *Reumatoidni artritis*

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**.

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

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

Odgovor na liječenje reumatoidnog artritisa može se očekivati nakon približno 4 do 8 tjedana. Simptomi bolesti se mogu vratiti nakon prekida liječenja.

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

Preporučena doza je 10 - 15 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine **/tjedno**.

U slučajevima refraktornim na terapiju, doza se može povećati od 20 do 30 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine/tjedno pri čemu su nužni češći kontrolni pregledi.

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

#### *Teški oblici vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa*

Preporučena početna doza (temeljena na prosječnoj odrasloj osobi tjelesne težine od 70 kg): preporučuje se primijeniti jednokratnu probnu dozu od 2,5 do 5 mg u svrhu procjene toksičnosti.

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

Doza se može postupno povećavati (u koracima 5 – 7,5 mg tjedno), uz kontrolu laboratorijskih vrijednosti dok se ne postigne optimalan terapijski učinak. Tjedna doza od 25 mg metotreksata u pravilu se ne smije prekoračiti.

Nakon postizanja željenog terapijskog rezultata, dozu treba, ukoliko je to moguće, postupno smanjivati do najniže doze održavanja koja je i dalje djelotvorna za pojedinog bolesnika.

Terapijski odgovor se postiže nakon približno 4 - 8 tjedana. Nakon toga se liječenje može nastaviti ili prekinuti ovisno o kliničkoj slici i laboratorijskim vrijednostima.

#### *Trajanje primjene*

O trajanju liječenja odlučuje liječnik.

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

#### *Starije osobe*

U starijih osoba metotreksat se treba primjenjivati uz pojačani oprez. Doziranje treba prilagoditi s obzirom na smanjenu funkciju jetre i bubrega, kao i smanjene pričuve folne kiseline.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Metotreksat treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Dozu treba prilagoditi kako slijedi:

- klirens kreatinina  $\geq 60$  ml/min: 100% preporučene standardne doze
- klirens kreatinina = 30 - 59 ml/min: 50 % preporučene standardne doze
- klirens kreatinina < 30 ml/min: metotreksat se ne smije koristiti.

### Način primjene

Bolesnici moraju biti educirani i osposobljeni za pravilnu tehniku ubrizgavanja prilikom samostalne primjene metotreksata. Prvo ubrizgavanje lijeka Ebetrexat treba izvesti pod izravnim liječničkim nadzorom.

Ebetrexat se može dati supkutano, intramuskularno ili intravenski.

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

Igla koja se nalazi u pakiranju prikladna je samo za supkutani put primjene. Za intravensku i intramuskularnu primjenu treba koristiti druge odgovarajuće igle.

Treba izbjegavati kontakt kože i sluznice s metotreksatom. U slučaju kontaminacije odmah isprati zahvaćena područja s većom količinom vode.

### **4.3. Kontraindikacije**

Ebetrexat je kontraindiciran kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teškog poremećaja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min, vidjeti dio 4.2)
- teškog oštećenja funkcije jetre
- postojećih bolesti hematopoetskog sustava
- povećane konzumacije alkohola (bolesti jetre uzrokovane konzumacijom alkohola ili drugih kroničnih bolesti jetre)
- imunodeficijencije
- ozbiljnih i/ili postojećih aktivnih infekcija
- stomatitis, gastrointestinalne ulkusne bolesti
- trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnike treba jasno upozoriti da se ovaj lijek primjenjuje **samo jednom tjedno** te da bi pogrešna dnevna primjena preporučene doze mogla dovesti do trovanja sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9). Osobito su u starijih bolesnika zabilježeni smrtni ishodi u slučaju **nenamjerne dnevne primjene** tjedne doze.

Ebetrexat smiju propisivati samo liječnici koji imaju dovoljno iskustva u liječenju određene bolesti metotreksatom.

### Toksičnost

U slučaju psorijaze: Zbog mogućnosti ozbiljnih toksičnih reakcija (koje mogu biti smrtonosne), metotreksat bi se trebao primjenjivati samo u bolesnika koji imaju tešku psorijazu rezistentnu na terapiju te koji nemaju odgovarajući odgovor na druge terapije.

Tijekom liječenja metotreksatom, bolesnike se mora pažljivo pratiti kako bi se simptomi trovanja mogli brzo prepoznati. Bolesnicima se trebaju objasniti moguće koristi i rizici liječenja metotreksatom (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti). Nadalje, potrebno ih je informirati da moraju hitno

potražiti liječnika ako se pojave simptomi trovanja te da je kasnije neophodno daljnje praćenje simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage).

Prestanak uzimanja metotreksata ne dovodi uvijek do potpunog povlačenja nastalih nuspojava.

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

#### Hematopoetski sustav

Metotreksat može potisnuti hematopoezu te time uzrokovati anemiju, aplastičnu anemiju, pancitopeniju, leukopeniju, neutropeniju i/ ili trombocitopeniju. Prvi znakovi ovih komplikacija opasnih po život mogu biti: vrućica, grlobolja, ulceracije sluznice usta, simptomi slični gripi, jak umor, krvarenje iz nosa i krvarenje kože.

Osobito tijekom dugotrajnog liječenja u starijih bolesnika je zabilježena **megaloblastična anemija**.

#### Funkcija jetre

Liječenje se ne smije započeti ili ga treba prekinuti ako postoje trajni ili značajni poremećaji u testovima jetrene funkcije, drugim neinvazivnim pretragama fibroze jetre ili biopsijama jetre.

U 13 - 20 % bolesnika na terapiji metotreksatom primijećeno je privremeno povećanje transaminaza na vrijednosti dvostruko ili trostruko veće od gornje granice normale. Trajno povećane vrijednosti jetrenih enzima i/ili smanjenje serumskog albumina mogu biti znakovi teške hepatotoksičnosti. U slučaju trajnog porasta jetrenih enzima, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja metotreksatom.

Abnormalni testovi funkcije jetre ne moraju prethoditi histološkim promjenama, fibrozi i rjeđe cirozi jetre. Postoje slučajevi ciroze u kojima su vrijednosti transaminaza normalne. Stoga treba razmotriti neinvazivne dijagnostičke metode za praćenje stanja jetre, uz testove funkcije jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti na individualnoj osnovi uzimajući u obzir komorbiditete bolesnika, anamnezu i rizike povezane s biopsijom. Čimbenici rizika za hepatotoksičnost uključuju pretjeranu prethodnu konzumaciju alkohola, trajno povećanje vrijednosti jetrenih enzima, bolest jetre u anamnezi, obiteljsku anamnezu nasljednih poremećaja jetre, dijabetes melitus, pretilost i prethodni kontakt s hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama te produljeno liječenje metotreksatom.

Zbog potencijalno hepatotoksičnog djelovanja, tijekom liječenja metotreksatom ne smiju se davati dodatni hepatotoksični lijekovi osim ako je to nužno potrebno. Treba izbjegavati konzumaciju alkohola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Potrebno je pominje pratiti vrijednosti jetrenih enzima u bolesnika koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove.

Metotreksat može uzrokovati akutni hepatitis i kroničnu, potencijalno fatalnu hepatotoksičnost (fibroze i ciroze), ali uglavnom nakon duže primjene. Često se opažaju akutni porasti enzima jetre. Oni su obično prolazni i asimptomatski te nisu znakovi posljedične bolesti jetre.

Kronična toksičnost javlja se obično nakon primjene tijekom duljeg razdoblja (obično nakon dvije godine ili više) te nakon ukupne kumulativne doze od najmanje 1,5 g. U istraživanjima s bolesnicima sa psorijazom utvrđena je ovisnost hepatotoksičnosti o ukupnoj kumulativnoj dozi, pri čemu se toksičnost povećava uz zlouporabu alkohola, pretilost, dijabetes i odmaklu dob. Biopsije jetre provedene nakon dugotrajnog liječenja metotreksatom često pokazuju histološke promjene, a zabilježene su i fibroza i ciroza.

Metotreksat je uzrokovao reaktivaciju infekcije hepatitisom B ili pogoršanje infekcije hepatitisom C, što je u pojedinim slučajevima rezultiralo smrću. Pojedini slučajevi reaktivacije hepatitisa B pojavili su se nakon prestanka uzimanja metotreksata. Za procjenu od ranije postojeće bolesti jetre u bolesnika

s prethodnim infekcijama hepatitisom B ili C treba provesti kliničke i laboratorijske pretrage. Kao rezultat toga, liječenje metotreksatom može se pokazati neprikladnim za neke bolesnike.

Čak i ako postoje druge neaktivne, kronične infekcije poput npr. herpesa zoster ili tuberkuloze, potreban je poseban oprez zbog moguće aktivacije.

Poseban oprez je potreban u bolesnika s diabetes mellitusom ovisnim o inzulinu jer se tijekom liječenja metotreksatom u pojedinačnim slučajevima razvila ciroza jetre bez ikakvih povećanja transaminaza.

#### Funkcija bubrega

Budući da se metotreksat uglavnom izlučuje putem bubrega, očekuje se dugotrajnije povećanje koncentracije u serumu u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može dovesti do ozbiljnih nuspojava.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. stariji bolesnici) liječenje metotreksatom treba se provoditi isključivo uz povećani oprez i nižim dozama zbog odgođene eliminacije metotreksata (vidjeti dio 4.2). Ako postoje čimbenici rizika, npr. oštećenje funkcije bubrega, uključujući blago oštećenje funkcije bubrega, ne preporuča se istodobna primjena s nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Terapija metotreksatom može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega s porastom određenih laboratorijskih vrijednosti (kreatinin, urea i mokraćna kiselina u serumu) te rezultirati akutnim zatajenjem bubrega s oligurijom/anurijom. To je vjerojatno posljedica taloženja metotreksata i njegovih metabolita u bubrežnim tubulima.

Okolnosti koje dovode do dehidracije kao što su povraćanje, proljev ili stomatitis, mogu povećati toksičnost metotreksata uslijed povećane razine djelatne tvari. U takvim slučajevima treba uvesti suportivnu terapiju i uzeti u obzir prekid primjene metotreksata sve dok simptomi ne nestanu.

#### Gastrointestinalne bolesti

Ako se pojave ulcerozni stomatitis ili diareja, hematemeza, crno obojenje stolice ili krv u stolici, potrebno je prekinuti liječenje jer se u protivnom mogu javiti hemoragijski enteritis i smrtni slučajevi uslijed perforacije crijeva.

#### Imunološki sustav

Zbog djelovanja na imunološki sustav, metotreksat može poremetiti rezultate cijepljenja i testiranja (imunološki testovi za utvrđivanje imunološke reakcije). Cijepljenja provedena tijekom liječenja metotreksatom možda neće biti djelotvorna. Zbog povećanog rizika od infekcije, za vrijeme terapije metotreksatom ne smiju se provoditi cijepljenja živim cjepivima.

#### Funkcija pluća

Poseban oprez potreban je u bolesnika s oštećenom funkcijom pluća.

Pulmonalne komplikacije, pleuralni izljev, alveolitis ili pneumonitis sa simptomima kao što su opći osjećaj slabosti, suhi podražajni kašalj, dispneja, kašalj, bolovi u prsištu, povišena tjelesna temperatura, hipoksemija i infiltrati na rendgenskoj slici prsišta mogu biti znakovi ozbiljnog oštećenja s mogućim smrtnim ishodom.

Biopsije pluća otkrivaju različite nalaze (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrat ili nekazeozne granulome). Ako se sumnja na ove komplikacije, preporučuje se odmah prekinuti liječenje metotreksatom te prema potrebi provesti temeljite pretrage, između ostalog da bi se isključile infekcije i tumori.

Bolesti pluća izazvane metotreksatom mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, one nisu uvijek potpuno reverzibilne, a zabilježene su i pri malim dozama od 7,5 mg tjedno.

Procjena stanja dišnog sustava: Ispitati bolesnika o mogućim poremećajima funkcije pluća i, ako je potrebno, testirati funkciju pluća. Može se pojaviti akutni ili kronični intersticijski pneumonitis, često povezan s eozinofilijom u krvi, a zabilježeni su i smrtni ishodi. Simptomi obično uključuju dispneju, kašalj (osobito suhi, neproduktivni kašalj), bol u prsištu i vrućicu, zbog čega bolesnike treba nadzirati kod svakog kontrolnog pregleda. Bolesnike treba upozoriti na rizik od pneumonitisa i savjetovati da se odmah obrate liječniku ako razviju perzistirajući kašalj ili dispneju.

Pored toga, pri primjeni metotreksata u reumatološkim i s njima povezanim indikacijama zabilježeni su slučajevi plućne alveolarne hemoragije. Ovaj događaj također se može povezati s vaskulitisom i ostalim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju potrebno je razmotriti hitne pretrage radi potvrđivanja dijagnoze.

Tijekom terapije metotreksatom mogu nastupiti oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne, uključujući upalu pluća uzrokovanu *Pneumocystis jirovecii*. Kod bolesnika s plućnim simptomima treba uvijek razmotriti mogućnost upale pluća uzrokovane *Pneumocystis jirovecii*.

#### Bolesti kože i potkožnog tkiva

Prijavljene su teške, ponekad smrtonosne alergijske reakcije na koži poput Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) nakon pojedinačne ili kontinuirane primjene metotreksata.

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

#### Novotvorine

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

#### Živčani sustav

Intravenska primjena metotreksata može dovesti do akutnog encefalitisa i akutne encefalopatije sa smrtnim ishodom.

Postoje podaci o slučajevima leukoencefalopatije u bolesnika koji su uzimali metotreksat peroralno.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih metotreksatom zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), većinom kod kombinacije s drugim imunosupresivima. PML može imati smrtni ishod i potrebno ga je uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim ili pogoršanim neurološkim simptomima.

#### Suplementacija folne kiseline

Nedostatak folata može povećati toksičnost metotreksata (vidjeti dio 4.5).

Primjena folne ili folinske kiseline može smanjiti toksičnost metotreksata (gastrointestinalni simptomi, stomatitis, alopecija i porast jetrenih enzima).

Prije uzimanja preparata folne kiseline preporučuje se provjeriti razinu vitamina B12 jer primjena folata može prikriti nedostatak vitamina B12, osobito u odraslih osoba starijih od 50 godina.

#### Primjena kod starijih bolesnika

Stariji bolesnici se trebaju kontrolirati u kratkim vremenskim razmacima kako bi se uočili rani znakovi toksičnosti.

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

### Primjena u pedijatrijskoj populaciji

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

### Plodnost i reprodukcija

#### *Plodnost*

Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju za vrijeme liječenja i tijekom kratkog razdoblja nakon prestanka liječenja te da narušava plodnost utječući na spermatogenezu i oogenezu tijekom razdoblja primjene lijeka - čini se da su ti učinci reverzibilni nakon prekida terapije.

#### *Teratogenost – reproduktivni rizik*

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i oštećenja u fetusa. Stoga je s bolesnicama reproduktivne dobi potrebno razgovarati o mogućim rizicima od učinaka na reprodukciju, gubitak trudnoće i kongenitalne malformacije (vidjeti dio 4.6.). Prije nego što se Ebetrexat počne primjenjivati mora se isključiti postojanje trudnoće. Ako se liječe spolno zrele žene, učinkovita kontracepcija mora se primjenjivati tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon toga.

Za savjete o kontracepciji u muškaraca vidjeti dio 4.6.

### Preporučene kontrolne pretrage i mjere opreza

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

Prije početka liječenja:

- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom
- jetreni enzimi (ALT [GPT], AST [GOT], AP), bilirubin
- serumski albumin
- serologija na hepatitis (A, B, C)
- bubrežni retencijski parametri (prema potrebi s klirensom kreatinina)
- prema potrebi isključiti tuberkulozu
- prema potrebi rendgen prsišta i testovi funkcije pluća.

Tijekom liječenja (svaki tjedan u prva dva tjedna, a zatim svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, otprilike jednom mjesečno.

Kod promjene doziranja ili povećane toksičnosti metotreksata zbog povišene razine lijeka, npr. zbog dehidracije, mogu biti potrebne i češće pretrage):

- Pregled usne šupljine i ždrijela kako bi se uočile promjene na sluznici.
- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima: primjenu metotreksata treba odmah prekinuti ako je broj krvnih stanica značajno smanjen.
- Kontrola jetrenih enzima u serumu:

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

- Biopsija jetre

Prilikom odluke o provođenju biopsije jetre, uz samu pretragu, potrebno je razmotriti također mogu li se koristiti alternativne metode (npr. određivanje propeptida kolagena tipa III), sve trenutno važeće nacionalne smjernice te individualno stanje bolesnika.

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

Potrebno je razlikovati bolesnike s normalnim i povećanim rizikom od oštećenja funkcije jetre:

- Bolesnici bez rizičnih faktora:  
Biopsija jetre prije postizanja kumulativne doze od 1,0 - 1,5 g prema trenutačnim medicinskim saznanjima nije potrebna.
- Bolesnici s rizičnim faktorima:  
To prije svega uključuje:
  - alkoholizam u anamnezi
  - trajno povišene vrijednosti jetrenih enzima;
  - bolesti jetre u anamnezi, uključujući kronični hepatitis B ili C;
  - nasljedna bolest jetre u obiteljskoj anamnezi;i sekundarno (s vjerojatno manjom relevantnošću):
  - diabetes mellitus
  - pretilost
  - uzimanje hepatotoksičnih lijekova ili kontakt s kemikalijama koje oštećuju jetru u anamnezi

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

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

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

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

U sljedećim slučajevima se može odustati od biopsije jetre:

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

Za donošenje odluka o liječenju, nepohodno je potreban odgovarajući nadzor liječnika koji propisuje lijek u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje metotreksatom.

- Kontrola funkcije bubrega / vrijednosti kreatinina u serumu:

Funkciju bubrega treba kontrolirati testovima funkcije bubrega i analizom urina.

U slučaju porasta serumskog kreatinina treba smanjiti dozu. U slučaju vrijednosti serumskog kreatinina iznad 2 mg/dl i klirensa kreatinina manjeg od 30 ml/min ne smije se provoditi liječenje metotreksatom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

U slučaju mogućeg bubrežnog oštećenja ili graničnih vrijednosti bubrežne funkcije (npr. u starijoj dobi), potrebno je pažljivo praćenje. To osobito vrijedi kad se primjenjuju dodatni lijekovi koji otežavaju izlučivanje metotreksata, uzrokuju oštećenje bubrega (npr. nesteroidni antireumatici) ili mogu dovesti do poremećaja hematopoeze.

- Razgovor s bolesnikom o bilo kakvim smetnjama plućne funkcije, prema potrebi ispitivanje plućne funkcije u slučaju sumnje na plućnu bolest (npr. intersticijsku pneumoniju), osobito ako su dostupne odgovarajuće referentne vrijednosti pretraga na početku liječenja.

Češći kontrolni pregledi mogu biti potrebni:

- tijekom inicijalne faze liječenja
- kod povećanja doze
- tijekom razdoblja većeg rizika za povišenje razine metotreksata u krvi (npr. dehidracija, smanjena funkcija bubrega, dodatna ili povećana doza istodobno propisanih lijekova, kao npr. nesteroidnih protuupalnih lijekova).

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

L-asparaginaza djeluje antagonistički metotreksatu prilikom istodobne primjene.

U ispitivanjima na životinjama, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući salicilnu kiselinu, uzrokovali su smanjenje tubularne sekrecije metotreksata i posljedično povećanje njegovih toksičnih učinaka. Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene ovih lijekova i niske doze metotreksata. Tijekom istodobne primjene NSAID-ova i osobito visokih doza metotreksata, zabilježene su teške nuspojave uključujući smrtno slučajevne, među kojima jaka supresija koštane srži, aplastična anemija i gastrointestinalna toksičnost. U prisutnosti čimbenika rizika, kao što su npr. čak i granično oštećenje bubrežne funkcije, ne preporučuje se istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova.

##### **Amoksicilin**

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući potencijalno povećanje toksičnosti.

Istodobna primjena metotreksata i osnovnih terapeutika (npr. preparata zlata, penicilamina, hidrosiklorokina, sulfasalazina, azatioprina, ciklosporina) nije istraživana i ne može se isključiti pojačanje toksičnog djelovanja metotreksata.

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

Hepatotoksičnost metotreksata može se povećati redovitom konzumacijom alkohola ili primjenom drugih hepatotoksičnih lijekova, npr. leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoida. Zbog toga bolesnike koji za vrijeme terapije metotreksatom uzimaju potencijalno hepatotoksične lijekove treba pomno pratiti. Za vrijeme terapije metotreksatom potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola.

Istiskivanjem metotreksata vezanog na bjelančevine plazme sljedeći lijekovi mogu povećati bioraspoloživost metotreksata (neizravno povećanje doze) i povećati njegovu toksičnost: derivati amidopirina, para-aminobenzojeva kiselina, barbiturati, doksorubicin, oralni kontraceptivi, fenilbutazon, fenitoin, probenecid, salicilati, sulfonamidi, tetraciklini, lijekovi za smirenje, sulfoniluree, penicilini, pristinamicin i kloramfenikol. Stoga treba pažljivo nadzirati istodobnu primjenu metotreksata.

Smanjenje tubularne sekrecije i posljedično povećanje toksičnosti metotreksata, osobito u rasponu niskih doza, mogu uzrokovati sljedeći lijekovi: para-amino-hipurinska kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, probenecid, salicilati, sulfonamidi i druge slabe organske kiseline mogu smanjiti tubularnu sekreciju metotreksata i time neizravno uzrokovati i povećanje doze. Stoga treba pažljivo nadzirati istodobnu primjenu metotreksata.

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

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

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

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

Istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati manjak folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) može izazvati povećanu toksičnost metotreksata. Stoga je potreban poseban oprez kod onih bolesnika kod kojih već postoji manjak folatne kiseline. S druge strane, istodobna primjena lijekova koji sadrže folinsku kiselinu i vitaminskih pripravaka koji sadrže folnu kiselinu ili njezine derivate mogu smanjiti djelotvornost metotreksata.

Primjena dušičnog oksidula (dušikov(I) oksid) pojačava učinak metotreksata na metabolizam folata, dovodeći do povećane toksičnosti kao što su teška, nepredvidljiva mijelosupresija i stomatitis. Iako se ovaj učinak može umanjiti primjenom kalcijevog folinata, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dušikovog oksida i metotreksata.

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

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina. Stoga za vrijeme liječenja metotreksatom treba određivati razinu teofilina.

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

Kod kombinacije metotreksata i leflunomida raste rizik od pancitopenije.

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

Opisani su slučajevi supresije koštane srži i smanjene razine folata povezani s istodobnom primjenom triamterena i metotreksata.

Amiodaron dovodi do ulcerirajućih lezija kože u bolesnika koji primaju metotreksat u liječenju psorijaze.

U pojedinih bolesnika sa psorijazom tijekom istodobne primjene metotreksata i PUVA terapije zabilježene su pojave raka kože.

Radioterapija tijekom liječenja metotreksatom može povećati rizik od nekroze mekog tkiva i kostiju.

Za vrijeme liječenja metotreksatom bolesnici se ne smiju cijepiti živim cjepivima (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Tijekom terapije metotreksatom žene ne smiju zatrudnjeti, a učinkovita kontracepcija mora se primjenjivati tijekom liječenja metotreksatom i još najmanje 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 4.4). Prije početka terapije žene reproduktivne dobi moraju se upoznati s rizikom od malformacija povezanih s metotreksatom i mora se sa sigurnošću isključiti svaka mogućnost postojanja trudnoće pomoću odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću. Testove na trudnoću treba ponavljati tijekom liječenja sukladno kliničkoj potrebi (npr. nakon bilo kakve stanke u kontracepciji). Žene reproduktivne dobi moraju dobiti savjete o sprječavanju i planiranju trudnoće.

##### Kontracepcija u muškaraca

Nije poznato je li metotreksat prisutan u sjemenu. U ispitivanjima na životinjama metotreksat se pokazao genotoksičnim, zbog čega se genotoksičan učinak na spermatozoide ne može u potpunosti isključiti. Ograničeni klinički dokazi ne upućuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon izloženosti oca niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg tjedno). Za veće doze ne postoji dovoljno podataka kako bi se procijenili rizici od malformacija ili spontanog pobačaja nakon izloženosti oca.

Kao mjera predostrožnosti, spolno aktivnim muškim bolesnicima ili njihovim partnericama preporučuje se da primjenjuju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškog bolesnika te najmanje 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja metotreksata. Muškarci ne bi smjeli donirati sjeme tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon prestanka primjene metotreksata.

##### Trudnoća

Metotreksat je kontraindiciran tijekom trudnoće u neonkološkim indikacijama (vidjeti dio 4.3). Ako tijekom liječenja metotreksatom ili tijekom 6 mjeseci nakon liječenja ipak dođe do trudnoće, potrebno je pružiti liječnički savjet o riziku od štetnih učinaka na dijete povezanih s liječenjem i provoditi ultrazvučne pretrage kako bi se potvrdio normalan razvoj ploda.

U ispitivanjima na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, osobito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3.). Pokazalo se da je metotreksat teratogen u ljudi; zabilježeno je da uzrokuje fetalnu smrt, pobačaje i/ili kongenitalne abnormalnosti (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, središnjeg živčanog sustava i udova).

Metotreksat je snažan teratogen u ljudi i uzrokuje povećan rizik od spontanih pobačaja, intrauterinog zastoja rasta i kongenitalnih malformacija u slučaju izloženosti tijekom trudnoće.

- Spontani pobačaji zabilježeni su u 42,5 % trudnica liječenih niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg tjedno) u odnosu na prijavljenu stopu od 22,5 % u bolesnica s istim bolestima liječenih drugim lijekovima a ne metotreksatom.
- Do velikih urođenih mana došlo je u 6,6 % živorođene djece žena liječenih niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg tjedno) tijekom trudnoće u usporedbi s približno 4% živorođene djece u bolesnica s istim bolestima liječenih drugim lijekovima a ne metotreksatom.

Za izloženost metotreksatu tijekom trudnoće u dozama većim od 30 mg tjedno ne postoje dostatni podatci, ali očekuju se više stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija.

Kada je primjena metotreksata bila prekinuta prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Metotreksat utječe na spermatogenezu i oogenezu i može smanjiti plodnost. Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju. Čini se da su ovi učinci reverzibilni nakon prekida liječenja u većini slučajeva.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost i težina nuspojava u pravilu ovise o dozi i trajanju liječenja Ebetrexatom. S obzirom da se ozbiljne nuspojave mogu pojaviti čak i pri nižim dozama i u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, potrebne su redovite liječničke kontrole u kraćim vremenskim razmacima.

Većina nuspojava je reverzibilna ako se pravovremeno otkrije. Međutim, neke od niže navedenih ozbiljnih nuspojava mogu u vrlo rijetkim slučajevima rezultirati iznenadnom smrću.

U slučaju pojave nuspojava, ovisno o njihovoj ozbiljnosti i intenzitetu, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje i provesti odgovarajuće protumjere (vidjeti dio 4.9). Liječenje metotreksatom treba nastaviti jedino ako je neophodno uz povećani oprez zbog moguće ponovne pojave toksičnosti.

Najčešće prijavljene nuspojave su: trombocitopenija, leukopenija, glavobolja, vrtoglavica, kašalj, gubitak apetita, proljev, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, upala i ulceracije sluznice usta i ždrijela (osobito u prvih 24 – 48 sati nakon primjene metotreksata), porast jetrenih enzima i bilirubina, alopecija, smanjenje klirensa kreatinina, umor i malaksalost.

Prvi klinički znak toksičnosti obično su ulceracije sluznice usne šupljine.

#### Tablični popis nuspojava

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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	herpes zoster
	manje često	oportunističke infekcije, koje mogu biti fatalne
	rijetko	sepsa (uključujući fatalnu)
	vrlo rijetko	herpes simplex hepatitis, nokardioza, histoplazmoza, kriptokokoza, diseminirani herpes

		simplex i citomegalovirusne infekcije, (uključujući pneumoniju), Pneumocystis jirovecii pneumonija
	nepoznato	pneumonija, reaktivacija infekcije hepatitisom B i pogoršanje infekcije hepatitisom C
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	maligni limfomi*
	nepoznato	rak kože (vidjeti dio 4.5)
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija, trombocitopenija
	često	anemija, pancitopenija, agranulocitoza, supresija koštane srži
	rijetko	megaloblastična anemija
	vrlo rijetko	aplastična anemija, eozinofilija, neutropenija, limfoproliferativni poremećaji (vidjeti „opis” u nastavku), limfadenopatija (u nekim slučajevima reverzibilna)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	alergijske reakcije sve do anafilaktičkog šoka, imunosupresija
	vrlo rijetko	hipogamaglobulinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	diabetes mellitus
Poremećaji probavnog sustava*	vrlo često	nedostatak apetita, proljev (ponajprije unutar prvih 24 - 48 sati nakon primjene metotreksata) mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, upale i ulceracije sluznice usta i ždrijela (ponajprije unutar prvih 24 - 48 sati nakon primjene metotreksata)
	manje često	gastrointestinalne ulceracije i krvarenja, pankreatitis
	rijetko	enteritis, melena, gingivitis
	vrlo rijetko	hematemeza
	nepoznato	neinfektivni peritonitis, toksični megakolon, perforacija crijeva, glositis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*	vrlo često	smanjeni klirens kreatinina
	manje često	nefropatija, zatajenje bubrega, cistitis s ulceracijama (moguće s hematurijom), smetnje pražnjenja mokraćnog mjehura, dizurija, oligurija, anurija
	rijetko	hiperuricemija, povećane koncentracije uree i kreatinina u serumu, azotemija
	vrlo rijetko	hematurija, proteinurija
	vrlo često	porast jetrenih enzima (ALT, AST, alkalna fosfataza i bilirubin)

Poremećaji jetre i žuči*	manje često	hepatotoksičnost, steatoza jetre, kronična fibroza i ciroza jetre, sniženje serumskog albumina
	rijetko	akutni hepatitis
	vrlo rijetko	akutna nekroza jetre, akutna dezintegracija jetre, zatajenje jetre (vidjeti i upute o biopsiji jetre u dijelu 4.4)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja*	vrlo često	kašalj
	često	plućne komplikacije zbog intersticijskog alveolitisa/pneumonitisa, koje mogu biti fatalne (neovisno o dozi i trajanju terapije metotreksatom)
	manje često	plućna fibroza, pleuralni izljev
	rijetko	faringitis, apneja, plućna embolija
	vrlo rijetko	kronična intersticijska bolest pluća, astma, reakcije nalik bronhitisu s kašljem, dispneja, patološki nalaz u testovima funkcije pluća
	nepoznato	epistaksa, plućna alveolarna hemoragija, hipoksija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	alopecija
	često	egzantem, eritem, svrbež, fotoosjetljivost, ulceracije kože
	manje često	urtikarija, pojačana pigmentacija kože, poremećaji zacjeljivanja rana, noduloza, bolne erozije psorijatičnog plaka; teške toksične nuspojave: herpetiformne erupcije kože, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
	rijetko	pojačana pigmentacija noktiju, oniholiza, akne, petehije, ekhimoza, multififormni eritem, eritematozni kožni osip
	vrlo rijetko	akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazija
	nepoznato	reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]), dermatitis, ekfolijacija kože/ekfolijativni dermatitis
Krvožilni poremećaji	manje često	vaskulitis, alergijski vaskulitis
	rijetko	hipotonija, tromboembolijski događaji (uključujući arterijsku trombozu, cerebralnu trombozu, tromboflebitis, duboku vensku trombozu)
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija
	rijetko	promjene raspoloženja, prolazne smetnje percepcije
	vrlo često	glavobolja, vrtoglavica

Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica, parestezije
	manje često	hemipareza, zbunjenost, napadaji, leukoencefalopatija/encefalopatija*
	rijetko	pareza, poremećaji govora, uključujući dizatriju i afaziju
	vrlo rijetko	mišićna slabost i bol u ekstremitetima, parestezija/hipostezija, promjene okusa (metalni okus), meningizam (ukočenost, povraćanje), akutni aseptični meningitis, sindrom kranijalnog živca
	nepoznato	neurotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demencija, povećani tlak cerebrospinalnog likvora
Poremećaji oka	često	konjuktivitis
	rijetko	poremećaji vida, dijelom ozbiljni, tromboza retinalnih vena
	vrlo rijetko	periorbitalni edem, blefaritis, epifora, fotofobija, prolazna sljepoća, gubitak vida
	nepoznato	retinopatija
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	perikarditis, perikardijalna tamponada, perikardijalni izljev
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	manje često	malformacije fetusa
	rijetko	pobačaj
	vrlo rijetko	smrt fetusa
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	vaginalne upale i ulceracije
	rijetko	oligospermija i poremećaji menstruacije, koji prolaze nakon prestanka terapije
	vrlo rijetko	poremećaji oogeneze/spermatogeneze, gubitak libida, impotencija, neplodnost, poremećaji menstrualnog ciklusa, vaginalni iscjedak, ginekomastija
	nepoznato	urogenitalna disfunkcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, mialgija, osteoporoza
	rijetko	stres frakture
	nepoznato	osteonekroza, osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija
	manje često	pireksija
	nepoznato	bolovi u prsima, zimica, nekroza na mjestu primjene injekcije, edem

\* za informacije o ozbiljnim nuspojavama vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Limfomi/limfoproliferativni poremećaji: zabilježeni su pojedinačni slučajevi limfoma i drugih limfoproliferativnih poremećaja, koji su se u određenom broju slučajeva povukli nakon prekida liječenja metotreksatom.

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

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi predoziranja

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da se predoziranje obično događa nakon oralne primjene, ali su opisani slučajevi i nakon intravenske ili intramuskularne primjene. U slučajevima predoziranja nakon oralne primjene, propisana tjedna doza je zabunom uzeta svakodnevno (kao jedna doza ili podijeljena u nekoliko manjih doza). Simptomi nakon oralnog ili intravenskog predoziranja uglavnom zahvaćaju hematopoetski i gastrointestinalni sustav. Zabilježeni su leukocitopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, neutropenija, depresija koštane srži, mukozitis, stomatitis, oralne ulceracije, mučnina, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalno krvarenje. U pojedinim slučajevima nije bilo simptoma trovanja. Međutim, prijavljeni su i smrtni ishodi zbog predoziranja. U tim slučajevima prijavljena je i sepsa, septički šok, zatajenje bubrega i aplastična anemija.

#### Terapijske mjere u slučaju predoziranja

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

Kako se povećava vremenski razmak između primjene metotreksata i kalcijevog folinata, opada učinkovitost kalcijevog folinata. Da bi se odredila optimalna doza i trajanje primjene kalcijevog folinata, potrebno je praćenje razine metotreksata u serumu.

U slučaju masivnog predoziranja, neophodna je hidracija i alkalizacija urina, kako bi se spriječila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubrežnim tubulima. Ako je intoksikacija uzrokovana značajno sporijom eliminacijom (razina metotreksata u serumu), npr. uslijed akutnog bubrežnog zatajenja, mogu se razmotriti hemodijaliza i/ili hemoperfuzija. Učinkovit klirens metotreksata postiže se hemodijalizom s visokoprotocnim dijalizatorom. Ni standardna hemodijaliza niti peritonealna dijaliza nisu rezultirale poboljšanom eliminacijom metotreksata.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, antimetaboliti, analozi folne kiseline,  
ATK oznaka: L01BA01

Metotreksat kao analog folne kiseline pripada skupini antimetabolita. U stanicu djelomično ulazi mehanizmom aktivnog transporta reducirane folne kiseline i tamo je čvrsto vezan.

Metotreksat kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat-reduktazu i na taj način inhibira sintezu DNA i RNA. Još nije razjašnjeno da li metotreksat u liječenju reumatoidnog artritisa djeluje zahvaljujući svom protuupalnom ili imunosupresivnom učinku. Ovaj enzim mora reducirati dihidrofolat u tetrahidrofolat prije nego što se može upotrijebiti za transport C1 skupine u sintezi purinskih nukleotida i timidilata. Time metotreksat uzrokuje akumulaciju staničnih folata i inhibira sintezu DNA, popravak DNA i diobu stanica. Sinteza timidilata inhibirana je ekstracelularnim koncentracijama slobodnog metotreksata od  $10^{-8}$  mol/l i sintezom purina od  $10^{-7}$  mol/l. Afinitet dihidrofolat reduktaze za metotreksat znatno je veći od afiniteta za folnu ili dihidrofolnu kiselinu, tako da čak i velike količine folne kiseline primijenjene istodobno s metoteksatom ne poništavaju učinke metoteksata. Osim toga, čini se da metoteksat uzrokuje povećanje intracelularnog deoksiadenozin trifosfata, za koji se smatra da inhibira redukciju ribonukleotida i polinukleotidnu ligazu, enzim koji sudjeluje u sintezi i popravku DNA.

Aktivno proliferirajuća tkiva, kao što su maligne stanice, koštana srž, fetalne stanice, oralna i intestinalna sluznica, spermatogonije i stanice mokraćnog mjehura, općenito su osjetljivija na taj učinak metoteksata.

Kod psorijaze je brzina stvaranja epitelnih stanica kože značajno veća u odnosu na normalnu kožu. Ova razlika u brzini proliferacije predstavlja temelj za primjenu metoteksata u kontroli psorijatičnih procesa.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, metotreksat se apsorbira iz probavnog sustava. Kod primjene niskih doza ( $7,5 \text{ mg/m}^2$  do  $80 \text{ mg/m}^2$  tjelesne površine), srednja bioraspoloživost metoteksata je približno 70 %, iako su moguća značajna interindividualna i intraindividualna odstupanja (25 - 100 %). Vršne koncentracije u serumu postižu se unutar 1 – 2 sata. Supkutana, intravenska i intramuskularna primjena pokazuju sličnu bioraspoloživost. Nakon intramuskularne primjene, metoteksat se brzo i potpuno apsorbira. Najviše razine u serumu postižu se unutar 0,25 – 2 h.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene, početni volumen raspodjele iznosi oko 0,18 l/kg (18 % tjelesne težine), a u stanju dinamičke ravnoteže oko 0,4 – 0,8 l/kg (40 – 80 % tjelesne težine). Metotreksat se natječe s reduciranim folatima za aktivni transport putem prijenosnika na staničnoj membrani. U slučaju serumske koncentracije iznad  $100 \text{ } \mu\text{mol/l}$ , pasivna difuzija postaje glavni transportni put kojim se mogu postići učinkovite intracelularne koncentracije. Vezanje metoteksata na bjelančevine plazme iznosi oko 50 %.

Metotreksat postiže najviše koncentracije u bubrezima, žučnom mjehuru, slezeni, jetri, koži te u tankom i debelom crijevu. Metotreksat polako prelazi u tzv. „third space” (pleuralni izljevi i ascites) i potom se iz njega kasnije polako oslobađa (što može dovesti do mogućeg povećanja toksičnosti!). Metotreksat pri niskim dozama prelazi u cerebrospinalni likvor samo u minimalnim količinama, a pri visokim dozama ( $300 \text{ mg/kg}$  tjelesne težine) izmjerene su koncentracije u likvoru između 4 i  $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ . Male količine metoteksata pronađene su u slini i majčinom mlijeku, a prolazi i kroz placentarnu barijeru.

### Biotransformacija

U slučaju niskih doza čini se da metotreksat ne podliježe značajnom metabolizmu. Nakon visokih doza, metotreksat se metabolizira intrahepatično u 7-hidroksi-metotreksat i 2,4-diamino-10-metilpteroičnu kiselinu te unutarstanično do metotreksat poliglutamata, koje enzimi hidrolaze mogu ponovno pretvoriti u metotreksat. Metaboliti poliglutamata inhibitori su dihidrofolat reduktaze i timidilatne sintetaze. Male količine metoteksat poliglutamata mogu dugo ostati u tkivu. Zadržavanje i produženo djelovanje tih aktivnih metabolita variraju između različitih stanica, tkiva i tumora.

Terminalno poluvrijeme kod primjene niskih doza metotreksata ( $\leq 30 \text{ mg/m}^2$  tjelesne površine) iznosi oko 3 – 10 sati. U terapiji visokim dozama terminalno poluvrijeme iznosi 8 – 15 sati.

U pedijatrijskih bolesnika koji su primali metotreksat u liječenju JIA ( $3,75 - 26,2 \text{ mg/m}^2$  tjelesne površine), ustanovljeno je terminalno poluvrijeme od 0,9 – 2,3 sati.

#### Eliminacija

Eliminacija metotreksata uglavnom se zbiva bubrežnom glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalnom tubulu te ovisi o doziranju i načinu primjene. Nakon intravenske primjene, 80 – 90 % primijenjene doze izlučuje se nepromijenjeno urinom unutar 24 sata. Bilijarna je eliminacija ograničena i iznosi najviše 10 % primijenjene doze. Metotreksat podliježe opsežnoj enterohepatičkoj cirkulaciji, tako da se stolicom izlučuje najviše 10 % primijenjene doze.

Nakon intravenske primjene metotreksat se eliminira nakon faze raspodjele koja traje nekoliko minuta tijekom druge 12- do 24-satne faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 2 do 3 sata te tijekom treće faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 12 do 24 sata. U slučaju smanjene bubrežne funkcije treba računati s usporenom eliminacijom koja može dovesti do teških nuspojava. Utvrđena je dobra korelacija između klirensa metotreksata i endogenog klirensa kreatinina. Ukupni klirens metotreksata u prosjeku iznosi 12 l/h, ali jako varira i općenito se smanjuje s većim dozama. Odgođena eliminacija jedan je od glavnih uzroka toksičnosti metotreksata. Trenutno nije poznato smanjeno izlučivanje uslijed oštećene funkcije jetre.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Kronična toksičnost

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

#### Mutageni i kancerogeni potencijal

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

#### Reproduktivna toksičnost

Teratogeni učinci utvrđeni su kod četiri vrste (štakor, miš, kunić, mačka). U slučaju Rhesus majmuna nisu se pojavile malformacije usporedive s onima uočenima kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2. Inkompatibilnosti**

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

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

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

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Kutija sadrži 1, 4 ili 12 napunjenih štrcaljki s 0,375 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1 ml, 1,25 ml ili 1,5 ml otopine za injekciju, jednokratne injekcijske igle sa ili bez sigurnosne kanile i alkoholne maramice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične preparate.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10 000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-123483008

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. svibanj 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. veljače 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19.10.2023.