

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Metotreksat Cipla 2,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 2,5 mg metotreksata.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 12,50 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne neobložene tablete, veličine 4,50 mm ± 0,20 mm, ravne s obje strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Aktivni reumatoidni artritis u odraslih bolesnika
- Teška, tvrdokorna psorijaza koja izaziva invalidnost i koja ne odgovara zadovoljavajuće na druge oblike terapije, kao što je fototerapija, PUVA terapija i liječenje retinoidima, te teški psorijatični artritis u odraslih bolesnika.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

#### **Važno upozorenje o doziranju lijeka Metotreksat Cipla 2,5 mg tablete (metotreksata):**

U liječenju reumatskih ili kožnih bolesti koje zahtijevaju liječenje jedanput tjedno, Metotreksat Cipla (metotreksat) **smije se primjenjivati samo jedanput tjedno**. Pogreške u doziranju kod primjene lijeka Metotreksat Cipla mogu rezultirati ozbiljnim nuspojavama, uključujući smrtni ishod. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

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

Bolesniku se mora jasno naglasiti da se metotreksat primjenjuje **samo jedanput tjedno**.

Liječnik koji propisuje lijek mora na receptu naznačiti dan uzimanja lijeka.

Liječnik koji propisuje lijek mora biti siguran da se bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu pridržavati režima primjene jednom tjedno.

### Reumatoidni artritis

Uobičajena doza je 7,5 – 15 mg primijenjena jednom tjedno. Režim doziranja se može postupno prilagoditi kako bi se postigao optimalni odgovor na liječenje, ali se ne smije prekoračiti ukupna tjedna doza od 20 mg. Nakon toga se doza mora smanjiti na najmanju moguću djelotvornu dozu što se u većini slučajeva postiže unutar 6 tjedana.

### Psorijaza

Prije početka liječenja, preporuča se bolesniku dati probnu dozu od 2,5 – 5 mg kako bi se isključili neočekivani toksični učinci. Ako su nakon tjedan dana odgovarajući laboratorijski nalazi normalni, liječenje se može započeti. Uobičajena doza je 7,5 – 15 mg primijenjena jednom tjedno. Ako je potrebno, ukupna tjedna doza se može povećati do 25 mg. Nakon toga doza se mora smanjiti na najmanju moguću djelotvornu dozu, ovisno o terapijskom odgovoru, što se u većini slučajeva postiže unutar 4 - 8 tjedana.

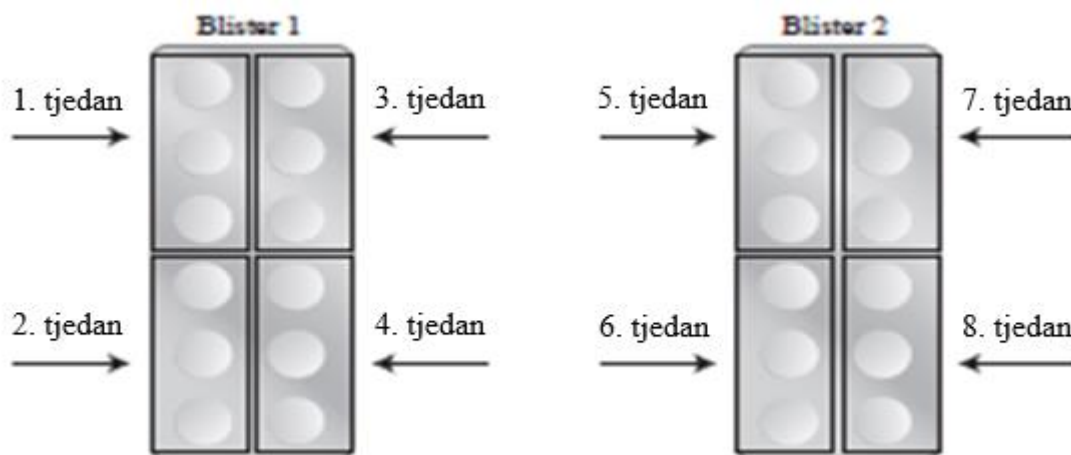
Bolesnik treba biti u potpunosti upoznat s uključenim rizicima, a liječnik mora obratiti posebnu pažnju na pojavu toksičnih učinaka na jetru, provođenjem testova jetrene funkcije prije početka liječenja metotreksatom i ponavljanjem tih testova svaka 2 – 4 mjeseca tijekom liječenja. Cilj liječenja je smanjiti dozu na najmanju moguću s najduljom mogućom stankom u terapiji. Primjena metotreksata može omogućiti povratak na konvencionalnu lokalnu terapiju, što treba poticati.

### Grafički prikaz (u obliku ilustracije) uzimanja tableta za upalne indikacije u odraslih

#### **Reumatoidni artritis i psorijaza**

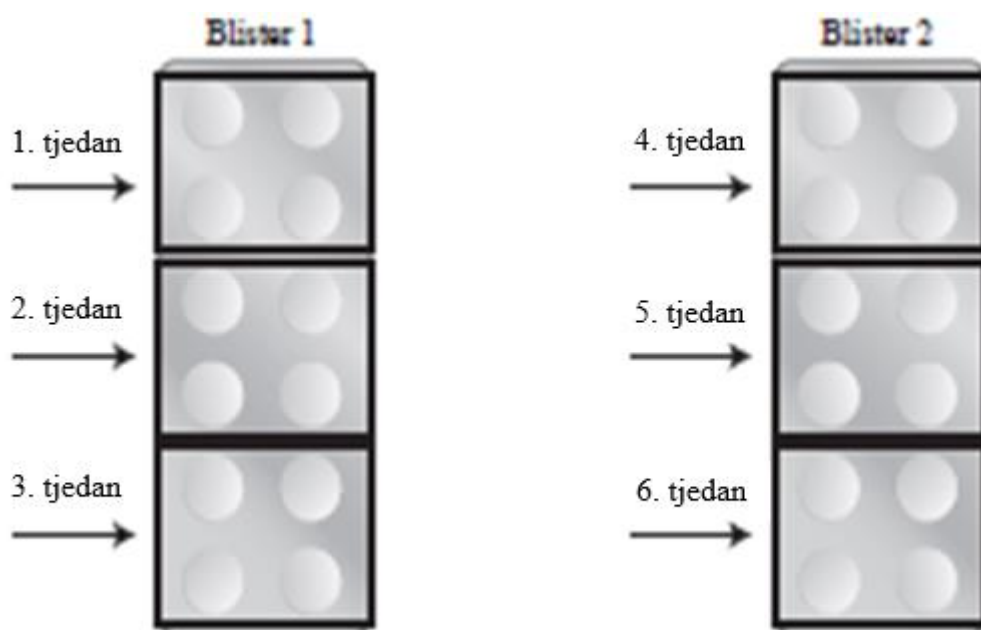
Početna doza u odraslih je 3 tablete od 2,5 mg (7,5 mg) **jedanput tjedno**. Prema tome, pakiranje Metotreksat Cipla 2,5 mg tablete, koje sadrži 24 tablete, dostatno je za liječenje u trajanju od 8 tjedana. Raspored uzimanja tableta je prikazan u nastavku.

#### ***Početno doziranje: 3 tablete od 2,5 mg tjedno (7,5 mg tjedno)***



Ako se doza mora povećati, uzimat će se jedna dodatna tableta (2,5 mg) tjedno, odnosno primjenjuju se 4 tablete od 2,5 mg tjedno. U tom slučaju, pakiranje Metotreksat Cipla 2,5 mg tablete, koje sadrži 24 tablete, dostatno je za liječenje u trajanju od 6 tjedana. Raspored uzimanja tableta je prikazan u nastavku.

**Povišena doza: 4 tablete od 2,5 mg tjedno (10 mg tjedno)**



#### Starije osobe

Metotreksat treba primijeniti s iznimnim oprezom u bolesnika starije dobi. Zbog smanjenja funkcije jetre i bubrega te smanjenih zaliha folata, treba razmotriti primjenu manjih doza lijeka.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Metotreksat treba primijeniti s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Dozu je potrebno prilagoditi na sljedeći način:

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza
$\geq 60$	100 %
30 – 59	50 %
$< 30$	metotreksat se ne smije primijeniti

#### Oštećenje funkcije jetre

Metotreksat treba primijeniti s velikim oprezom, ako uopće, u bolesnika sa značajnom trenutnom ili prijašnjom bolesti jetre, naročito uslijed uzimanja alkohola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Primjena u bolesnika s trećim prostorom raspodjele (pleuralni izljev, ascites)

S obzirom da poluvijek metotreksata može biti produljen i do 4 puta u bolesnika s trećim prostorom raspodjele, moguća je potreba za smanjenjem doze ili, u nekim slučajevima, prekidom primjene lijeka.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- značajno oštećena funkcija jetre
- alkoholizam
- značajno oštećena funkcija bubrega

- postojeća diskrazija krvi kao što je hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili teška anemija.
- teške akutne ili kronične infekcije i sindrom imunodeficijencije
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- tijekom liječenja metotreksatom ne smije se provoditi cijepljenje živim cjepivom
- stomatitis, ulkusi u usnoj šupljini i poznata aktivna gastrointestinalna ulkusna bolest

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

##### Doziranje kod liječenja reumatoidnog artritisa, psorijaze i psorijatičnog artritisa:

Bolesnike treba jasno uputiti da se pri liječenju psorijaze i reumatoidnog artritisa metotreksat primjenjuje jednom tjedno.

Liječnik koji propisuje lijek mora na receptu naznačiti dan uzimanja lijeka.

Liječnik koji propisuje lijek mora se uvjeriti da bolesnici razumiju da se Metotreksat Cipla (metotreksat) mora uzimati samo jedanput tjedno.

Bolesnicima se mora objasniti koliko je važno pridržavati se rasporeda uzimanja lijeka jedanput tjedno.

##### Upozorenja

Metotreksat smiju primjenjivati samo liječnici koji imaju iskustva u kemoterapiji antimetabolitima.

Bolesnike se tijekom liječenja mora pratiti na odgovarajući način kako bi se znakove mogućih toksičnih učinaka ili nuspojava otkrilo i procijenilo s minimalnom odgodom.

Zbog mogućnosti pojave teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, nadležni liječnik mora bolesnike opširno informirati o uključenim rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučenim sigurnosnim mjerama. Bolesnike treba uputiti da u slučaju pojave bilo kakvih simptoma predoziranja odmah obavijeste svog liječnika te da simptome predoziranja treba pratiti (uključujući redovne laboratorijske testove).

Doze veće od 20 mg tjedno mogu biti povezane sa značajnim povećanjem toksičnosti, osobito s depresijom koštane srži.

Zbog odgođenog izlučivanja metotreksata u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, takve bolesnike treba liječiti s posebnim oprezom i to isključivo niskim dozama metotreksata (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Metotreksat se smije primjenjivati samo s velikim oprezom, ako uopće, u bolesnika sa značajnom bolešću jetre, osobito ako je/ja bila povezana s alkoholom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3)

Istodobna primjena hepatotoksičnih i hemotoksičnih lijekova – antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*, npr. leflunomid) se ne preporučuje.

Može se javiti akutni ili kronični intersticijski pneumonitis, često povezan s krvnom eozinofilijom, a zabilježeni su i smrtni slučajevi. Simptomi obično uključuju dispneju, kašalj (naročito suhi, neproduktivni kašalj), torakalnu bol i vrućicu što je potrebno kontrolirati u bolesnika pri svakom kontrolnom pregledu. Bolesnike treba upozoriti na rizik od pneumonitisa i savjetovati da se odmah jave liječniku ukoliko se razviju simptomi poput perzistentnog kašlja ili dispneje. Liječenje metotreksatom treba prekinuti u bolesnika sa simptomima vezanim za funkciju pluća te provesti

detaljne pretrage (uključujući rendgen pluća) da se isključi infekcija i tumori. Ako se sumnja na razvoj plućne bolesti uzrokovane metotreksatom, treba započeti liječenje kortikosteroidima i ne započinjati ponovno liječenje metotreksatom.

Bolesti pluća uzrokovane metotreksatom, kao što je pneumonitis, mogu se pojaviti akutno i bilo kad tijekom liječenja, nisu uvijek u potpunosti reverzibilne, te su već zabilježene pri svim dozama (uključujući i niske doze od 7,5 mg/tjedno).

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.

Zabilježeni su smrtni slučajevi povezani s primjenom metotreksata u liječenju psorijaze.

Primjena metotreksata u liječenju psorijaze treba biti ograničena na slučajeve teške tvrdokorne, onemogućavajuće psorijaze, koja ne odgovara na odgovarajući način na druge oblike liječenja, ali samo ukoliko je dijagnoza postavljena biopsijom i/ili nakon konzultacija s dermatologom.

Nadzor kompletne krvne slike treba provoditi prije, tijekom i nakon liječenja. Ako dođe do klinički značajnog smanjenja broja bijelih krvnih stanica ili pločica, liječenje metotreksatom treba odmah prekinuti. Bolesnike treba upozoriti da prijave sve simptome ili znakove koji mogu upućivati na infekciju.

Metotreksat može biti hepatotoksičan, naročito pri primjeni visokih doza ili pri dugotrajnom liječenju. Zabilježeni su atrofija jetre, nekroza, ciroza, masne promjene i periportalna fibroza. Budući da se promjene mogu pojaviti bez prethodnih znakova gastrointestinalne ili hematološke toksičnosti, neophodno je odrediti funkciju jetre prije početka liječenja i redovito je nadzirati tijekom liječenja.

#### Testovi funkcije jetre

Liječenje se ne smije započeti ili ga treba prekinuti ako postoje perzistentne ili značajne promjene u testovima funkcije jetre, drugim neinvazivnim pretragama fibroze jetre ili biopsijama jetre.

Privremeni porast vrijednosti transaminaza na vrijednosti dvostruko ili trostruko veće od gornje granice normale zabilježen je u bolesnika s učestalošću od 13 – 20 %. Trajni porast vrijednosti jetrenih enzima i/ili sniženje serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnost. U slučaju trajnog porasta vrijednosti jetrenih enzima, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Histološkim promjenama, fibrozi i rjeđe cirozi jetre možda ne prethode promijenjene vrijednosti u testovima funkcije jetre. Postoje slučajevi ciroze jetre u kojima su vrijednosti transaminaza normalne. Stoga treba razmotriti neinvazivne dijagnostičke metode za praćenje stanja jetre, uz same 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 prekomjernu 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.

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.

Povećan oprez potreban je u bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu, jer se u

pojedinačnim slučajevima ciroza jetre razvila bez ikakvih povećanja transaminaza tijekom liječenja metotreksatom.

Funkciju bubrega treba pomno pratiti prije, tijekom i nakon liječenja na temelju testova funkcije bubrega i analize mokraće. Ako su razine kreatinina u serumu povišene, dozu je potrebno smanjiti. S obzirom da se metotreksat pretežno izlučuje putem bubrega, povišene koncentracije mogu se očekivati kod oštećenja funkcije bubrega, što može rezultirati teškim nuspojavama. Ako postoji mogućnost oštećenja funkcije bubrega (npr. kod starijih bolesnika), potreban je pažljiviji nadzor. To se osobito odnosi na istodobnu primjenu lijekova koji utječu na eliminaciju metotreksata, uzrokuju oštećenje bubrega (npr. NSAIL-ovi) ili mogu potencijalno dovesti do poremećaja hematopoeze. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, istodobna primjena NSAIL-a se ne preporučuje. Dehidracija također može pojačati toksičnost metotreksata.

Proljev i ulcerozni stomatitis su česti toksični učinci metotreksata te zahtijevaju prekid liječenja, jer u suprotnom mogu dovesti do hemoragijskog enteritisa i smrti zbog intestinalne perforacije. U slučaju pojave hematemeze, crne stolice ili krvi u stolici, liječenje mora biti prekinuto.

Dodatno, druga stanja koja mogu dovesti do dehidracije, poput povraćanja, proljeva ili stomatitisa, mogu povećati toksičnost metotreksata zbog povišenih razina djelatne tvari. U takvim slučajevima treba prekinuti primjenu metotreksata do prestanka simptoma. Važno je odrediti svaki porast razine djelatne tvari unutar 48 sati od terapije, budući da u suprotnom može nastupiti ireverzibilna toksičnost metotreksata.

Metotreksat ima određeno imunosupresivno djelovanje pa imunološki odgovor na istodobno primijenjeno cjepivo može biti smanjen. Potrebno je izbjegavati cijepljenje živim cjepivima tijekom liječenja metotreksatom.

Imunosupresivno djelovanje metotreksata mora se uzeti u obzir kad je imunološki odgovor bolesnika važan ili neophodan. Potrebna je posebna oprez u slučajevima neaktivnih kroničnih infekcija (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C) zbog njihove moguće aktivacije.

Rendgen prsnog koša preporuča se prije početka liječenja metotreksatom.

Prije početka liječenja metotreksatom, potrebno je drenirati pleuralne izljeve i ascitese.

Ozbiljne nuspojave, uključujući i smrt, zabilježene su pri istodobnoj primjeni metotreksata (obično u velikim dozama) i nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

U liječenju reumatoidnog artritisa, primjena acetilsalicilne kiseline i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), kao i steroida u malim dozama može se nastaviti. Ipak, potrebno je uzeti u obzir da istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i metotreksata može uključivati povećani rizik od toksičnih učinaka. Doza steroida može se postupno smanjivati u bolesnika u kojih je uočen terapijski odgovor na liječenje metotreksatom.

Interakcije između metotreksata i drugih antireumatskih tvari, kao što su zlato, penicilamin, hidroklorokin, sulfasalazin ili drugi citotoksični lijekovi, nisu opsežno ispitivane i istodobna primjena može povećati učestalost nuspojava.

Pri istodobnoj primjeni antagonista folata kao što je trimetoprim/sulfametoksazol u rijetkim slučajevima zabilježena je pojava akutne megaloblastične pancitopenije.

U slučaju akutne toksičnosti metotreksata, bolesniku može biti potrebna folinatna kiselina. U bolesnika s reumatoidnim artritismom ili psorijazom, primjena suplemenata folatne ili folinatne kiseline može smanjiti toksičnost metotreksata, poput gastrointestinalnih simptoma, stomatitisa, alopecije i povišenih jetrenih enzima.

Prije početka uzimanja suplemenata folatne kiseline preporučuje se provjeriti razine vitamina B12, osobito u osoba starijih od 50 godina, jer unos folatne kiseline može prikriti nedostatak vitamina B12. Budući da je u bolesnika s rakom liječenih metotreksatom bilo slučajeva encefalopatije/leukoencefalopatije, to se ne može isključiti ni u bolesnika s drugim indikacijama. .

#### *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.

#### Plodnost i reprodukcija

##### *Plodnost*

Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju, tijekom liječenja i u kratkom razdoblju 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 – Reproductivni rizik*

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije. Stoga je bolesnice reproduktivne dobi potrebno upoznati s mogućim rizicima od učinaka na reprodukciju, gubitak trudnoće i kongenitalne malformacije (vidjeti dio 4.6). Prije početka primjene metotreksata mora se potvrditi nepostojanje trudnoće. Ako se lijek primjenjuje u spolno zrelih bolesnica, mora se primjenjivati učinkovita kontracepcija tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon toga.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

##### Mjere opreza

Prije početka liječenja metotreksatom ili prije ponovnog uvođenja liječenja metotreksatom nakon stanke u terapiji, potrebno je procijeniti funkciju bubrega, jetre i koštane srži, uvidom u povijest bolesti, fizičkim pregledom te laboratorijskim pretragama.

Sistemska toksičnost metotreksata može biti povećana u bolesnika s disfunkcijom bubrega, ascitesom ili drugim izljevima, uslijed produljenja poluvijeka u serumu.

U bolesnika liječenih malim dozama metotreksata može doći do razvoja malignih limfoma i u tom slučaju je potrebno prekinuti liječenje. Ukoliko ne dođe do spontane regresije limfoma potrebno je započeti liječenje citotoksičnim lijekovima.

Bolesnici koji se liječe metotreksatom moraju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se što prije uočili i procijenili znakovi ili simptomi mogućih toksičnih učinaka ili nuspojava. Pretrage prije početka liječenja i periodičke hematološke pretrage ključne su za sigurnu primjenu metotrekstata u kemoterapiji zbog njegovog poznatog učinka supresije hematopoeze. Takav učinak se može pojaviti bez prethodnog upozorenja u bolesnika koji se liječe metotreksatom u prividno sigurnoj dozi, te svaki veliki pad u broju krvnih stanica zahtjeva trenutni prekid primjene lijeka i odgovarajuće liječenje.

Općenito, sljedeće laboratorijske pretrage preporučuju se kao dio osnovne kliničke procjene i odgovarajućeg nadzora bolesnika odabranih za liječenje metotreksatom: kompletna krvna slika, hematokrit, analiza urina, testovi funkcije bubrega, testovi funkcije jetre i rendgen prsnog koša.

Svrha je utvrditi postoji li bilo kakva disfunkcija organa ili sustavno oštećenje. Pretrage treba provesti prije početka liječenja, u odgovarajućim razmacima tijekom liječenja i nakon prestanka liječenja.

Metotreksat se djelomično veže na serumski albumin nakon apsorpcije pa se toksičnost može povećati zbog smanjenog vezanja u prisustvu drugih lijekova koji se vežu za serumski albumin kao što su salicilati, sulfonamidi, fenitoin i neki antibakterijski lijekovi kao što su tetraciklini, kloramfenikol i paraaminobenzojeva kiselina. Ti lijekovi, naročito salicilati i sulfonamidi, neovisno jesu li antibakterijski lijekovi, hipoglikemici ili diuretici, ne smiju se primjenjivati istodobno s metotreksatom dok se ne utvrdi značaj ovih nalaza.

Vitaminski pripravci koji sadrže folatnu kiselinu ili njene derivate mogu promijeniti odgovor na metotreksat.

Metotreksat je potrebno primijeniti s naročitim oprezom u slučaju postojeće/prijašnje infekcije, čira na želucu, ulceroznog kolitisa, oslabljenosti te starosti bolesnika. Primjena u bolesnika s aktivnom gastrointestinalnom ulkusnom bolešću je kontraindicirana. Ako tijekom liječenja dođe do teške leukopenije, može se razviti bakterijska infekcija ili porasti rizik od bakterijske infekcije. Prekid liječenja i odgovarajuća terapija antibioticima uglavnom je indicirana. U slučaju teške depresije koštane srži, može biti potrebna transfuzija krvi ili trombocita.

Dermatitis izazvan zračenjem i opekline od sunca mogu se ponovno pojaviti tijekom liječenja metotreksatom (odzivne reakcije). Psorijatične lezije mogu se pogoršati pri izlaganju ultraljubičastom zračenju i istodobnoj primjeni metotreksata.

Teške, ponekad smrtonosne, dermatološke reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) ili Stevens-Johnsonov sindrom, zabilježene su nakon jednostruke ili višestrukih doza metotreksata.

#### Pomoćne tvari

##### Laktoza

Tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

##### Natrij

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

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

Nakon apsorpcije, metotreksat se djelomično veže na serumski albumin. Određeni lijekovi (npr. salicilati, sulfonamidi, fenilbutazon, fenitoin, barbiturati, trankvilizatori, oralni kontraceptivi, derivati amidopirina, para-aminobenzoatna kiselina, tiazidni diuretici, oralni hipoglikemici i doksorubicin) smanjuju to vezanje. Pri istodobnoj primjeni tih lijekova s metotreksatom, može se povećati toksičnost metotreksata. Budući da probenecid i slabe organske kiseline, kao što su diuretici Henleove petlje, te pirazoli, smanjuju tubularnu sekreciju, velik oprez je potreban kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metotreksatom.

Antibiotici poput penicilina, glikopeptida, sulfonamida, ciprofloksacina i cefalotina u pojedinačnim slučajevima mogu smanjiti bubrežni klirens metotreksata, s posljedičnim porastom koncentracija metotreksata u serumu, praćenim hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.



Oralni antibiotici kao što su tetraciklini, kloramfenikol i antibiotici širokog spektra djelovanja koji se ne apsorbiraju, mogu smanjiti intestinalnu apsorpciju metotreksata ili interferirati s enterohepatičkom cirkulacijom inhibirajući crijevnu floru i suprimirajući metabolizam metotreksata od strane bakterija.

Istodobnu primjenu drugih potencijalno nefro-, hemato- i hepatotoksičnih tvari (npr. sulfasalazina, leflunomida i alkohola) s metotreksatom treba izbjegavati. Poseban oprez potreban je u nadziranju bolesnika koji uz liječenje metotreksatom dobivaju i azatioprin ili retinoide.

Metotreksat u kombinaciji s leflunomidom može povećati rizik od pancitopenije.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ne smiju se primjenjivati prije ili istodobno s velikim dozama metotreksata. Pri istodobnoj primjeni NSAIL i velikih doza metotreksata zabilježeno je povećanje serumske koncentracije metotreksata i dulje zadržavanje metotreksata u krvi te povećanje gastrointestinalne i hematološke toksičnosti. Pri primjeni manjih doza metotreksata, ti lijekovi su u životinja doveli do smanjenja tubularne sekrecije metotreksata i vjerojatno do povećanja njegove toksičnosti. Međutim, bolesnici s reumatoidnim artritisom obično se istodobno liječe metotreksatom i NSAIL lijekovima bez ikakvih poteškoća. No, ipak treba napomenuti da su doze metotreksata koje se koriste u liječenju reumatoidnog artritisa (7,5 mg – 15 mg tjedno) nešto manje od onih koje se koriste u liječenju psorijaze te da veće doze mogu rezultirati neočekivanom toksičnošću.

Vitaminski ili drugi pripravci koji sadrže folatnu kiselinu ili njene derivate mogu smanjiti učinkovitost metotreksata.

U bolesnika trenutno ili prethodno liječenih lijekovima koji mogu imati nuspojave vezane uz koštanu srž (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin), potrebno je razmotriti mogućnost razvoja značajnih hematopoetskih poremećaja.

Istodobna primjena lijekova koji uzrokuju deficit folata, (npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol) može uzrokovati pojačanu toksičnost metotreksata. Stoga je potreban poseban oprez u bolesnika s postojećim nedostatkom folatne kiseline.

Supresija koštane srži i smanjenje koncentracije folata zabilježeni su pri istodobnoj primjeni triamterena i metotreksata.

Primjena dodatnih hematotoksičnih lijekova (npr. metamizola) povećava vjerojatnost teških hematotoksičnih učinaka metotreksata.

Postoje dokazi da istodobna primjena metotreksata i omeprazola produljuje eliminaciju metotreksata putem bubrega. Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe, poput omeprazola ili pantoprazola, može uzrokovati interakcije. U kombinaciji s pantoprazolom, u jednom slučaju prijavljena je inhibicija bubrežne eliminacije metabolita 7-hidroksimetotreksata, uz pojavu mijalgije i drhtanja.

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina te razinu teofilina treba nadzirati pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Za vrijeme liječenja metotreksatom treba izbjegavati pretjeranu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, pića koja sadrže kofein, crni čaj) jer se učinak metotreksata može smanjiti zbog moguće interakcije metotreksata i metilksantina na adenozičkim receptorima.

Potrebno je uzeti u obzir farmakokinetičke interakcije metotreksata, antikonvulzivnih lijekova (snižena razina metotreksata u krvi) i 5-fluorouracila (produljen poluvijek 5-fluorouracila).

Međutim, zabilježeno je da istodobna primjena levetiracetama i metotreksata smanjuje klirens metotreksata, što rezultira povećanom/produženom koncentracijom metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi potrebno je pažljivo pratiti u bolesnika koji se istodobno liječe ovim lijekovima.

Metotreksat povećava razinu merkaptopurina u plazmi. Kombinacije metotreksata i merkaptopurina stoga mogu zahtijevati prilagodbu doze.

Zbog mogućeg utjecaja na imunološki sustav, metotreksat može dovesti do lažnih rezultata cijepljenja i pretraga (imunoloških postupaka za utvrđivanje imunološke reakcije). Tijekom liječenja metotreksatom ne smije se provoditi cijepljenje živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji rizik od pogoršanja konvulzija uslijed smanjenja apsorpcije fenitoina iz probavnog sustava uzrokovanog citotoksičnim lijekom ili rizik od povećanja toksičnosti ili gubitka djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog povećanog hepatičkog metabolizma fenitoina.

Ciklosprin može potencirati djelotvornost i toksičnost metotreksata. Pri kombiniranju tih dvaju lijekova postoji rizik od prekomjerne imunosupresije s rizikom od limfoproliferacije.

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.

Kolestiramin može povećati eliminaciju metotreksata nebubrežnim putem prekidom enterohepatičke cirkulacije.

U kombinaciji s drugim citostatičkim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir odgođeni klirens metotreksata.

Radioterapija tijekom primjene metotreksata može povećati rizik od nekroze mekih tkiva ili kosti.

Osobito u slučaju ortopedskih kirurških zahvata gdje postoji velik rizik od infekcije, kombinacija metotreksata i imunomodulacijskih lijekova mora se primjenjivati s oprezom.

#### **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

Budući da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko i može izazvati toksične učinke u dojenčeta, njegova primjena za vrijeme dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Zbog toga je neophodno prekinuti dojenje prije početka liječenja metotreksatom.

### 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**

Tijekom liječenja metotreksatom mogu se pojaviti simptomi središnjeg živčanog sustava, poput umora i omaglice, koji mogu imati malen ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i/ili rada na strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Općenito, učestalost i težina nuspojava ovise o dozi, učestalosti doziranja, načinu primjene i trajanju liječenja metotreksatom.

Ako se pojavi nuspojava, dozu treba smanjiti ili u potpunosti prekinuti liječenje te poduzeti odgovarajuće korektivne terapijske mjere, kao što je primjena kalcijevog folinata (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Terapija metotreksatom smije se nastaviti samo uz poseban oprez, nakon pažljivog razmatranja potrebe za liječenjem te uz povećanu pozornost zbog mogućeg povratka toksičnosti.

Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju supresiju koštane srži, plućnu toksičnost, hepatotoksičnost, bubrežnu toksičnost, neurotoksičnost, tromboembolijske događaje, anafilaktički šok i Stevens-Johnsonov sindrom.

Najčešće prijavljene nuspojave metotreksata uključuju gastrointestinalne poremećaje (npr. stomatitis, dispepsija, bolovi u abdomenu, mučnina, gubitak apetita) i poremećaje nalaza testova funkcije jetre (npr. povišena vrijednost alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), bilirubina, alkalne fosfataze). Druge nuspojave koje učestalo nastaju su leukopenija, anemija, trombocitopenija, glavobolja, umor, omamljenost, pneumonija, intersticijski alveolitis/pneumonitis često povezan s eozinofilijom, ulkusi u usnoj šupljini, proljev, egzantem, eritem i svrbež.

Najznačajnije nuspojave su supresija hematopoetskog sustava i gastrointestinalni poremećaji.

Nuspojave zabilježene pri primjeni metotreksata prikazane su niže prema organskim sustavima.

Učestalost nuspojave definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>		Infekcije	Oportunističke infekcije	Herpes zoster, sepsa		Sepsa sa smrtnim ishodom  Reaktivacija neaktivne kronične infekcije
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>			Limfomi <sup>1</sup>			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		Leukopenija	Depresija koštane srži,  Agranulocitoza  Trombocitopenija, anemija, hematopoetski poremećaji	Megaloblastična anemija	Hipogamaglobulinemija, limfoproliferativni poremećaji (vidjeti „opis” u nastavku)  Limfadenopatija  Neutropenija  Aplastična anemija	Pancitopenija, eozinofilija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Reakcije anafilaktičkog tipa		Imunosupresija	Anafilaktički šok  Alergijske

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
						reakcije
<b>Endokrini poremećaji</b>				Dijabetes melitus		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>				Depresija, konfuzija, promjene raspoloženja	Nesanica, Psihoza	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja, omamljenost, omaglica, umor	Vrtoglavica	Hemipareza, Pareza	Iritacija, dizartrija, afazija, letargija, cerebralni edem, prolazna blaga kognitivna disfunkcija  Neuobičajene kranijalne senzacije  Konvulzije  Bol, mišićna astenija ili parastezija u udovima  Parestezija/ hipoestezija  Promjene osjeta okusa (metalni okus)  Meningizam  Akutni aseptički meningitis  Paraliza	Encefalopatija/leukoencefalopatija
<b>Poremećaji oka</b>					Konjunktivitis, zamućeni vid	Oštećenje vida Retinopatija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>					Tinitus	
<b>Srčani</b>				Perikarditis,		

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>poremećaji</b>				perikardijalni izljev, perikardijalna tamponada		
<b>Krvožilni poremećaji</b>				Hipotenzija, tromboembolija	Vaskulitis	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>			Pneumonitis, intersticijski pneumonitis <sup>4</sup> , intersticijska/pulmonalna fibroza	Dispneja, faringitis <sup>2</sup> , respiratorna paraliza	Pneumonija uzrokovana gljivicom <i>Pneumocystis jiroveci</i> i druge infekcije pluća  Kronična intersticijska opstruktivna bolest pluća, pleuritis, pleuralna efuzija, suhi kašalj	Intersticijski alveolitis <sup>4</sup>  Epistaksa, bronhijalna astma, plućna alveolarna hemoragija
<b>Poremećaji probavnog sustava<sup>3</sup></b>	Stomatitis, dispepsija, anoreksija, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu	Oralni ulkus, proljev		Gingivitis, ulceracije i krvarenja u probavnom sustavu, enteritis, melena	Hematemeza	Toksični megakolon  Pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Abnormalni testovi jetrene funkcije (povećanje ALT, AST, alkalne fosfataze i bilirubina)		Smanjenje albumina u serumu  Masna degeneracija jetre	Hepatotoksičnost, periportalna fibroza, ciroza jetre, akutni hepatitis	Reaktivacija kroničnog hepatitisa  Zatajenje jetre	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Eritematozni osip, alopecija  Egzantem	Svrbež, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, herpetiformne kožne erupcije  Povećana pigmentacija	Fotoosjetljivost, akne, depigmentacija, urtikarija, multiformni eritem, bolna oštećenja do psorijatičke lezije, ulceracija kože, oniholiza  Povećane	Teleangiektazija, furunkuloze, ekhimoze, Hidradenitis  Akutna paronihija	Eksfolijacija kože/eksfolijativni dermatitis

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
			kože	promjene pigmenta nokta  Petehije  Alergijski vaskulitis  Radijacijski dermatitis i opekline od sunca mogu se pojaviti kao “odzivna reakcija”		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			Osteoporoza, artralgiya, mijalgija, povećani reumatoidni čvorici	Prijelom zamora		Osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			Insuficijencija bubrega, nefropatija, upale i ulceracije mokraćnog mjehura  Otežano pražnjenje mokraćnog mjehura,  Dizurija	Oligurija  Anurija  Poremećaji elektrolita  Azotemija	Hematurija	Proteinurija
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>						Pobačaj, oštećenja fetusa
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			Vaginalne upale i ulceracije	Smanjeni libido, impotencija, poremećaji menstruacije	Stvaranje defektnih oocita ili spermija, prolazna oligospermija, neplodnost, vaginalno krvarenje	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
					Vaginalni iscjedak, ginekomastija	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			Zimica	Vrućica  Poremećeno zacjeljivanje rana  Astenija		Edem
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>						Povišen rizik od toksičnih reakcija (nekroza mekog tkiva, osteonekroza) tijekom radioterapije, stanje psorijatičnih lezija može se pogoršati zbog istodobne izloženosti metotreksatu i ultraljubičastom zračenju.

<sup>1</sup> može biti reverzibilno (vidjeti dio 4.4.)

<sup>2</sup> vidjeti dio 4.4.

<sup>3</sup> teške gastrointestinalne nuspojave često zahtijevaju smanjenje doze. Ulcerativni stomatitis i proljev zahtijevaju prekid liječenja metotreksatom zbog rizika od ulcerativnog enteritisa i intestinalne perforacije opasne po život.

<sup>4</sup> može biti sa smrtnim ishodom i često je povezan s eozinofilijom.

#### 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.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, 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

Prijavljeni su slučajevi predoziranja, katkad sa smrtnim ishodom, zbog pogrešne primjene oralnog metotreksata jedanput dnevno umjesto jedanput tjedno. U tim slučajevima, najčešće zabilježeni simptomi bile su hematološke i gastrointestinalne reakcije.

Toksičnost metotreksata pogađa uglavnom krvotvorne organe. Kalcijev folinat učinkovito neutralizira neposredne toksične učinke metotreksata na hematopoezu. Parenteralna primjena kalcijevog folinata mora se započeti unutar jednog sata od primjene metotreksata. Doza kalcijevog folinata mora biti najmanje onoliko velika kolika je bila doza metotreksata koju je bolesnik primio.

U slučaju masivnog predoziranja, neophodna je hidracija i alkalizacija urina, kako bi se spriječila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubrežnim tubulima. Ni standardna hemodijaliza niti peritonealna dijaliza nisu utjecale na eliminaciju metotreksata. Suprotno tome, učinkovit klirens metotreksata postignut je intermitentnom hemodijalizom s visokoprotočnim dijalizatorom.

Praćenje koncentracije metotreksata u serumu važno je u određivanju odgovarajuće doze kalcijevog folinata i trajanja liječenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX03

Metotreksat (4-amino-10-metilfolatna kiselina) je antagonist folatne kiseline koji inhibira redukciju folatne kiseline i proliferaciju stanica tkiva. Metotreksat ulazi u stanicu mehanizmom aktivnog transporta reduciranih folata. Kao rezultat poliglutamacije metotreksata uzrokovane folilpoliglutamilat enzimom, trajanje citotoksičnog učinka djelatne tvari u stanici raste. Glavni učinak metotreksata usmjeren je na S- fazu mitoze stanica. Općenito, najučinkovitije djeluje na brzo proliferirajuća tkiva kao što su maligne stanice, koštana srž, stanice fetusa, kožni epitel, oralna i intestinalna sluznica, kao i stanice mokraćnog mjehura. Budući da je proliferacija malignih stanica brža od proliferacije većine normalnih stanica, metotreksat može usporiti proliferaciju malignih stanica ne izazivajući ireverzibilna oštećenja normalnog tkiva.

Kalcijev folinat je folinatna kiselina koja se koristi za zaštitu normalnih stanica od toksičnih učinaka metotreksata. Kalcijev folinat, koji ulazi u stanice specifičnim transportnim mehanizmom, u stanici se prevodi u aktivne folate te dokida inhibiciju prekursora sinteze uzrokovane s DNK i RNK.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Učinak oralno primijenjenog metotreksata čini se ovisnim o dozi. Vršna koncentracija u serumu postiže se unutar 1 – 2 h. Općenito, doza metotreksata od 30 mg/ m<sup>2</sup> ili manja apsorbira se brzo i u potpunosti. Bioraspoloživost oralno primijenjenog metotreksata u dozi od 30 mg/ m<sup>2</sup> ili manjoj je velika (80–100%). Zasićenje apsorpcije počinje pri dozama većim od 30 mg/ m<sup>2</sup>, te je apsorpcija pri dozama većim od 80 mg/ m<sup>2</sup> nepotpuna.

Oko polovice apsorbiranog metotreksata reverzibilno se veže na serumske proteine, ali se trenutno raspodjeljuje u tkiva. Eliminacija slijedi trifazni profil. Izlučivanje se odvija uglavnom putem bubrega. Približno 41% doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom u prvih 6 sati, 90% unutar 24 sata. Manji dio doze izlučuje se putem žuči pri čemu je naglašena enterohepatička cirkulacija.

Poluvijek je približno 3 – 10 sati nakon primjene male doze, odnosno 8 – 15 sati nakon primjene velike doze. Ako je bubrežna funkcija oštećena, koncentracija metotreksata u serumu i u tkivima može

brzo porasti. U bolesnika s trećim prostorom raspodjele (tzv. „*third space*“) (pleuralni izljev, ascites) poluvijek eliminacije može biti produljen četiri puta.

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

Ispitivanja kronične toksičnosti u miševa, štakora i pasa pokazala su štetne učinke u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti. Ispitivanja u životinja pokazala su da metotreksat umanjuje plodnost te da je embrio- i fetotoksičan. Teratogeni učinci identificirani su u 4 vrste (štakori, miševi, zečevi, mačke). U rezus majmuna nisu se pojavile malformacije. Metotreksat je mutagen *in vitro* i *in vivo*. Postoje dokazi da metotreksat izaziva aberacije kromosoma u životinjskim stanicama i u humanim stanicama koštane srži, ali klinički značaj tih nalaza nije utvrđen. Ispitivanja kancerogenosti u glodavaca ne upućuju na povećanu incidenciju tumora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni,  
laktoza hidrat,  
natrijev škroboglikolat,  
celuloza, mikrokristalična,  
talk,  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blister: blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

HDPE spremnik: čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijeli spremnik od polietilena visoke gustoće sa zatvaračem od polietilena visoke gustoće sa zavarenom zaštitnom folijom. Veličina pakiranja: 25 ili 100 tableta

PVC/Al blister boje jantara. Veličina pakiranja: 10, 24, 25, 28, 30, 50 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Trudnice, žene koje planiraju trudnoću ili dojilje ne smiju rukovati metotreksatom.

Roditeljima, njegovateljima i bolesnicima treba savjetovati da metotreksat čuvaju izvan dohvata djece, poželjno u zaključanom ormariću.

Nehotično gutanje može biti smrtonosno za djecu.

Svaka osoba koja rukuje metotreksatom treba oprati ruke nakon primjene doze. Kako bi se smanjio rizik od izloženosti, roditelji i njegovatelji trebaju nositi jednokratne rukavice kada rukuju metotreksatom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60,  
Box 19, 2018 Antwerp,  
Belgija

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

HR-H-906574672

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

18.02.2015./17.07.2019.

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

02.06.2023.