

Sažetak opisa svojstava lijeka

Važno upozorenje o doziranju metotreksata:

U liječenju **reumatoloških ili dermatoloških bolesti** metotreksat se smije primijeniti samo **jednom tjedno**.

U liječenju **onkoloških bolesti** metotreksat se mora **dozirati pažljivo i ovisno o tjelesnoj površini**.

Nepravilno doziranje metotreksata može dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući nuspojave sa smrtnim ishodom. Zdravstveno osoblje i bolesnici moraju biti upozoreni na tu mogućnost.

1. NAZIV LIJEKA

Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg metotreksata, u obliku dinatrijevog metotreksata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Jedna tableta sadrži 49,00 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Žute, okrugle tablete s urezom na jednoj strani, promjera 6.0 – 6.2 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neonkološke indikacije

- teški oblici aktivnog kroničnog poliartritisa (reumatoidnog artritisa):
 - a) ako liječenje drugim bazičnim lijekovima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) nije dovoljno učinkovito ili ga bolesnik ne podnosi
 - b) primarni, izrazito agresivno progresivni („maligni“) oblici reumatoidnog artritisa (kroničnog poliartritisa)
- poliartritični oblici teškog aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) u bolesnika starijih od 3 godine u slučaju slabog odgovora na NSAID

- teški oblici psorijaze (*Psoriasis vulgaris*), osobito plak psorijaza, koja se ne može liječiti konvencionalnom terapijom i psorijaze koja zahvaća zglobove (*Psoriasis arthropathica*).

Onkološke indikacije

Metotreksat u niskoj dozi (jednokratna doza < 100 mg/m² tjelesne površine) savjetuje se u slučaju sljedećih onkoloških bolesti:

- maligni trofoblastni tumori
- akutne limfatične leukemije (ALL)

Metotreksat u niskoj dozi se primjenjuje za liječenje akutne limfatične leukemije u sklopu kompleksnih terapijskih protokola za održavanje remisije u djece i odraslih (npr. protokol GMALL - German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL).

4.2. Doziranje i način primjene

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

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

Neonkološke indikacije

Važno upozorenje o doziranju lijeka Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete (metotreksat)

U liječenju reumatoidnog artritisa, poliartritičnih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa i teških oblika psorijaze, Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete (metotreksat) **smije se primjenjivati samo jedanput tjedno**. Pogreške u doziranju kod primjene lijeka Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete (metotreksat) mogu rezultirati ozbiljnim nuspojavama, uključujući smrtni ishod. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

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

Zbog smanjenja funkcije jetre i bubrega u starijih bolesnika te smanjenih zaliha folata, kod starijih bolesnika treba primijeniti niže doze lijeka.

Reumatoidni artritis

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata oralno, što se primjenjuje jednom tjedno (vidjeti dio „Trajanje primjene“).

Ovisno o aktivnosti bolesti, ako se lijek dobro podnosi, početna doza se može povećati za 2,5 mg. Također postoji mogućnost da se započne i s većom dozom. Srednja tjedna doza iznosi 15 do 20 mg metotreksata. Općenito, ne smije se prekoračiti tjedna doza od 20 mg metotreksata. Nakon postizanja željenog terapijskog učinka, dozu treba po mogućnosti postupno smanjivati do najniže učinkovite doze održavanja.

Kod reumatoidnog artritisa, terapijski odgovor se očekuje za 4 – 8 tjedana. Nakon prestanka liječenja, simptomi se mogu vratiti.

Djeca (starija od 3 godine) i adolescenti s poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa

Preporučena doza je 10 – 15 mg/m² tjelesne površine/tjedan. Više doze od 20 – 30 mg/m² tjelesne površine/tjedan dolaze u obzir u iznimnim slučajevima koji su refraktorni na terapiju. U tim slučajevima, neophodni su češći kontrolni pregledi bolesnika.

Teški oblici psoriasis vulgaris i psoriasis arthropathica

Preporučena početna doza (odnosi se na odrasle s prosječnom tjelesnom masom od 70 kg): preporučuje se primjena jednokratne testne doze od 2,5 – 5 mg za procjenu toksičnosti.

Ako je bolesnikova krvna slika nepromijenjena, nakon tjedan dana liječenje treba nastaviti dozom od približno 7,5 mg. Uz pomno praćenje krvne slike dozu treba postupno povećavati (u dozama od 5 do 7,5 mg u razmaku od tjedan dana) dok se ne postigne optimalan terapijski odgovor. Općenito, tjedna doza od 25 mg metotreksata ne smije se prekoračiti.

Nakon postizanja željenog terapijskog učinka, dozu treba po mogućnosti postupno smanjivati do najniže učinkovite doze održavanja za pojedinog bolesnika.

Odgovor na liječenje obično se javlja nakon 4-8 tjedana. Potom se liječenje nastavlja ili prekida ovisno o kliničkoj slici i promjenama laboratorijskih parametara.

Trajanje primjene Odluku o trajanju primjene donijet će liječnik. Liječenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa i najtežih oblika psorijaze Metotrexatom Sandoz je u pravilu dugotrajno.

Stariji bolesnici U starijih bolesnika metotrexat treba koristiti s krajnjim oprezom. Doziranje treba prilagoditi s obzirom na smanjenu funkciju jetre i bubrega te niske razine rezervi folatne kiseline u starijoj dobi.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega dozu metotreksata treba prilagoditi prema klirensu kreatinina:

Tablica 1.

Klirens kreatinina (ml/min)	Udio preporučene standardne doze (%)
> 80	100
~ 60-80	~ 63-75
< 60	primijeniti alternativnu terapiju

Način primjene

Lijek se mora uzimati kroz usta.

Tabletu Metotrexat Sandoz treba progutati bez žvakanja s dosta tekućine (vode, a ne mliječnih proizvoda), najbolje uvečer i po mogućnosti odvojeno od obroka.

Posebna napomena

Kontakt kože ili sluznice s metotrexatom mora se izbjegavati! U slučaju kontaminacije, zahvaćena područja treba odmah isprati većom količinom vode!

Onkološke indikacije

Metotrexat smiju primjenjivati samo liječnici s dovoljno iskustva u kemoterapiji tumora.

Trajanje liječenja određuje liječnik, uzimajući u obzir terapijski protokol i individualnu terapijsku situaciju.

Preduvjet za liječenje metotreksatom jest mogućnost određivanja serumskih razina metotreksata.

Kalcijev folinat

Nakon uzimanja metotreksata u pojedinačnim dozama većim od 100 mg/m² tjelesne površine, mora se primijeniti kalcijev folinat kao zaštitna mjera za neutralizaciju toksičnih učinaka (rescue).

Primjena folatne kiseline također može smanjiti toksičnost terapije nižom dozom metotreksata (gastrointestinalne simptome, stomatitis, alopeciju i povećanje enzima jetre) u liječenju psorijaze ili psorijatičnog artritisa, vidjeti dio 4.5. - vitaminski preparati.

Prije primjene preparata folatne kiseline preporučuje se kontrola razine vitamina B₁₂, jer se uzimanjem folata, osobito kod odraslih osoba starijih od 50 godina, može prikriti nedostatak vitamina B₁₂.

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega, dozu metotreksata treba smanjiti u skladu s klirensom kreatinina i serumskim koncentracijama metotreksata. Tijekom primjene metotreksata može se pogoršati funkcija bubrega.

Budući da se metotreksat uglavnom izlučuje putem bubrega, u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina moraju se očekivati povišene serumske koncentracije tijekom dužeg vremena, što može dovesti do težih nuspojava. U bolesnika s ograničenom funkcijom bubrega treba prilagoditi shemu doziranja ovisno o klirensu kreatinina i kretanju serumskih koncentracija metotreksata u skladu s Tablicom 1. (vidjeti dio Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega).

Bolesnici s patološkim nakupljanjem tekućine

Otpuštanje metotreksata iz patoloških akumulacija u tjelesnim šupljinama, kao što su ascites ili intrapleuralni izljevi (tzv. „treći odjeljak“), će biti usporeno, što dovodi do produženog poluvremena eliminacije iz plazme i povećane toksičnosti. U bolesnika s jasno izraženim „trećim odjeljkom“, prije početka primjene metotreksata savjetuje se uklanjanje nakupljene tekućine punkcijom.

Dozu metotreksata treba smanjiti ovisno o kretanju njegovih serumskih koncentracija.

Stariji bolesnici

Klinička farmakologija metotreksata u starijih bolesnika još nije u potpunosti istražena. Stoga starije bolesnike koji se liječe metotreksatom treba osobito pomno nadzirati kako bi se otkrile moguće nuspojave u ranom stadiju. Budući da se funkcija bubrega i jetre smanjuje sa starenjem, a i endogene rezerve folata mogu biti smanjene, treba primijeniti razmjerno niske doze metotreksata. U starijih bolesnika (iznad 55 godina) se primjenjuju djelomično modificirani terapijski protokoli, na primjer za liječenje ALL.

Djeca

Primjena metotreksata u djece mora biti krajnje oprezna i u skladu s odgovarajućim terapijskim protokolima.

Preporučene medicinske kontrole i mjere opreza pri uporabi Neophodno je strogo pridržavanje svih mjera opreza navedenih u dijelu 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Kontakt kože ili sluznice s metotreksatom mora se izbjegavati! U slučaju kontaminacije, zahvaćena područja treba odmah isprati većom količinom vode!

Za vrijeme liječenja metotreksatom, bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se pravodobno otkrili simptomi otrovanja.

Preporuke za doziranje i primjenu metotreksata u različitim područjima primjene se značajno razlikuju. U nastavku su navedeni primjeri uobičajenih doza i odgovarajući dokazano učinkoviti terapijski protokoli za liječenje pojedinih bolesti.

Dodatne informacije potražite u specijalističkim publikacijama koje su dostupne na zahtjev.

Sustavna primjena Metotreksata Sandoz u liječenju tumora
Terapija niskom dozom (individualna doza < 100 mg/m² tjelesne površine).

Maligni trofoblastni tumori
15 mg/m² tjelesne površine na Dan 1 – 5, što se ponavlja nakon 3 tjedna.

Akutne limfatične leukemije
Metotreksat u niskoj dozi se primjenjuje u sklopu kompleksnih terapijskih protokola za održavanje remisije u djece i odraslih (npr. protokol GMALL - German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL).

Uobičajene individualne doze metotreksata kreću se od 20 do 40 mg/m² tjelesne površine.

4.3. Kontraindikacije

Metotreksat Sandoz ne smije se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teške i/ili postojeće aktivne infekcije
- ranice u ustima, ulkusi gastrointestinalnog trakta
- izraženi poremećaji funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- izraženi poremećaji funkcije jetre
- poremećaji hematopoetskog sustava (primjerice, nakon prethodne radioterapije ili kemoterapije)
- imunodeficijencija
- povećana konzumacija alkohola, alkoholna bolest jetre ili druge kronične jetrene bolesti
- trudnoća, dojenje (vidjeti dio 4.6.).
- teške i/ili kronične infekcije
- stomatitis, gastrointestinalni ulkus.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod neonkološke primjene

Posebna upozorenja

- Liječnik koji propisuje lijek mora na receptu naznačiti dan uzimanja lijeka.
- Liječnik koji propisuje lijek mora se uvjeriti da bolesnici razumiju da se lijek Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete (metotreksat) mora uzimati samo **jedanput tjedno**.
- Bolesnicima se mora objasniti koliko je važno pridržavati se rasporeda uzimanja lijeka jedanput tjedno.

Osobito su u starijih bolesnika zabilježeni smrtni ishodi u slučaju **nenamjerne dnevne primjene** tjedne doze.

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

Toksičnost

Psorijaza: zbog mogućnosti ozbiljnih toksičnih reakcija (koje mogu biti smrtonosne), metotreksat bi se trebao primjenjivati samo u bolesnika s teškom psorijazom rezistentnom na terapiju te koji nemaju odgovarajuću reakciju na druge terapije.

Tijekom liječenja metotreksatom, bolesnik mora biti pod pomnim praćenjem kako bi se znakovi trovanja mogli rano prepoznati. Bolesnicima se moraju objasniti moguće prednosti i rizici liječenja metotreksatom (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti). Nadalje, potrebno im je objasniti da moraju

neodgodivo potražiti liječnika pri pojavi znakova trovanja te je kasnije potreban daljnji nadzor znakova trovanja (uključujući redovite laboratorijske testove).

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

Metotreksat se sporo izlučuje iz **patološki nakupljene tekućine u tjelesnim šupljinama** (engl. *third space*, tzv. „treći prostor“), 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 gripu, jak umor, krvarenje iz nosa i krvarenja kože.

Zabilježeni su slučajevi megaloblastične anemije, naročito tijekom dugotrajnog liječenja starijih bolesnika.

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 sniženje 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 potencijalnog 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, jetrenu toksičnost (fibroze i ciroze), obično nakon duže primjene. Često se opažaju akutni porasti enzima povezanih s jetrom. Oni su obično prolazni i asimptomatski te nisu znakovi posljedične bolesti jetre.

Kronična toksičnost javlja se obično nakon primjene tijekom duljeg razdoblja (općenito nakon dvije godine ili više) te nakon jedne kumulativne doze od najmanje 1,5 g. U istraživanjima s bolesnicima s psorijazom utvrđena je povezanost jetrene toksičnosti s kumulativnom ukupnom dozom, pri čemu se toksičnost povećava uz istovremenu zlouporabu alkohola, adipozitet, dijabetes te u starijoj dobi. Biopsije jetre provedene nakon dugotrajnog liječenja metotreksatom često pokazuju histološke promjene koje upućuju na fibrozu i cirozu.

Metotreksat uzrokuje **reaktivaciju infekcije hepatitisom B** ili **pogoršanje infekcije hepatitisom C**, koja u pojedinim slučajevima mogu dovesti do smrti. Pojedini slučajevi reaktivacije hepatitisa B pojavili su se nakon prestanka uzimanja metotreksata. Za procjenu ranije postojeće bolesti jetre u bolesnika s

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

Čak i u prisutnosti drugih **inaktivnih, kroničnih infekcija** kao što je npr. herpes zoster ili tuberkuloza, potreban je poseban oprez zbog moguće aktivacije.

Poseban oprez je potreban u bolesnika sa **šećernom bolešću** koji primaju inzulin jer se tijekom liječenja metotreksatom u pojedinačnim slučajevima razvila ciroza jetre bez ikakvih povećanja transaminaza.

Funkcija bubrega

U slučaju oslabljene funkcije bubrega, liječenje metotreksatom trebalo bi se provoditi isključivo s povećanim oprezom i smanjenjem doziranja zbog odgođene eliminacije metotreksata (vidi dio 4.2).

Tijekom liječenja metotreksatom može se razviti pogoršanje rada bubrega s porastom određenih laboratorijskih vrijednosti (kreatinin, urea i mokraćna kiselina u serumu), što može dovesti **do akutnog zatajenja bubrega** s oligurijom/anurijom. Akutno zatajenje bubrega vjerojatno je uzrokovano precipitacijom metotreksata i njegovih metabolita u bubrežnim tubulima.

Stanja koja mogu uzrokovati **dehidraciju**, kao što su povraćanje, proljev, stomatitis, mogu povećati toksičnost metotreksata uslijed povećanja razine djelatne tvari. U takvim slučajevima treba uvesti suportivnu terapiju i razmotriti prekid primjene metotreksata, sve dok simptomi ne prestanu.

Gastrointestinalne bolesti

Prilikom pojave **ulceroznog stomatitisa** ili **diareje, hematemeze, crnog obojenja stolice ili krvi u stolici** potrebno je prekinuti liječenje, jer se u suprotnom 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 mogu biti nedjelotvorna. Za vrijeme terapije metotreksatom **ne smiju se provoditi cijepljenja živim cjepivima**.

Funkcija pluća

Poseban oprez potreban je u bolesnika s **oslabljenom funkcijom pluća**.

Pulmonalne komplikacije, pleuralni izljev, alveolitis ili pneumonitis sa simptomima koji mogu prethoditi vidljivim promjenama na rendgenskoj slici, kao što su opći osjećaj slabosti, suhi podražajni kašalj, otežano disanje pa sve do dispneje u mirovanju, kašalj, bolovi u toraksu, povišena tjelesna temperatura, hipoksemija i infiltrati na rendgenskoj slici toraksa ili nespecifična pneumonija koja se javlja za vrijeme terapije metotreksatom, mogu biti naznake eventualno opasnog oštećenja s mogućim smrtnim ishodom.

Biopsije pluća su pokazale različite nalaze (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrati ili nekazeozni granulomi). Kod sumnje na te komplikacije treba odmah prekinuti terapiju metotreksatom, a bolesnika temeljito pregledati kako bi se isključile infekcije i tumori. Bolesti pluća inducirane metotreksatom mogu se pojaviti akutno u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, one nisu uvijek potpuno reverzibilne, a opisane su i pri malim dozama od 7,5 mg tjedno.

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 uporni kašalj ili dispneju.

Pored toga, zabilježeni su slučajevi plućne alveolarne hemoragije pri primjeni metotreksata u reumatološkim i njima povezanim indikacijama. 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 metotretksatom mogu nastupiti **oportunističke infekcije** koje mogu biti smrtonosne, uključujući *Pneumocystis jirovecii* upalu pluća. Ako su u bolesnika prisutni simptomi na plućima, treba uzeti u obzir mogućnost razvoja *Pneumocystis jirovecii* upale pluća.

Bolesti kože i potkožnog tkiva

Nakon jednokratnog ili kontinuiranog davanja metotreksata prijavljene su teške, ponekad smrtonosne alergijske **reakcije na koži** kao Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Primjena **UV zračenja** i istovremena terapija metotretksatom 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 niskoj dozi, sporadično je prijavljena **pojava malignih limfoma** koji su se u nekim slučajevima povukli nakon prestanka terapije metotretksatom te stoga nisu zahtijevali terapiju citostaticima. Kod pojave limfoma najprije treba prekinuti terapiju metotretksatom i tek ako se limfom ne povuče započeti s primjerenom terapijom. Povećana incidencija limfoma kod liječenja metotretksatom nije se mogla utvrditi novijim istraživanjem.

Živčani sustav

Intravenska primjena metotreksata može dovesti do akutnog **encefalitisa** (upale mozga) i akutne **encefalopatije** (patološke promjene mozga) sa smrtnim ishodom. Postoje izvješća o slučajevima leukoencefalopatije u bolesnika koji su uzimali metotretksat kroz usta.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih metotretksatom 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 folatne kiseline

Nedostatak folata može pojačati toksičnost metotreksata (pogledajte dio 4.5).

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

Prije uzimanja preparata folatne kiseline preporučuje se provjeriti razinu vitamina B12 jer unos folata može prikriti stanje nedostatka vitamina B12, osobito u odraslih osoba starijih od 50 godina.

Preporučene kontrolne pretrage i sigurnosne mjere

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

Prije početka liječenja ili prije ponovnog uvođenja liječenja metotreksatom nakon prekida terapije:

- kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima
- enzimi jetre (ALT, AST, AP), bilirubin
- serumski albumin
- serologija hepatitisa (A, B, C)
- testovi bubrežne funkcije (po potrebi i klirens kreatinina)
- po potrebi isključiti tuberkulozu
- po potrebi rendgen toraksa
- po potrebi testovi plućne funkcije.

Tijekom liječenja:

- svaki tjedan u prva dva tjedna (kod onkoloških indikacija i jednom dnevno), a zatim svaka dva tjedna tijekom sljedećih mjesec dana; 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 radi promjena na sluznici
- kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima. Ako postoji znatno smanjen broj krvnih stanica, treba odmah obustaviti primjenu metotreksata
- kontrola jetrenih enzima u serumu:
Određivanjem jetrenih enzima ne može se sa sigurnošću predvidjeti razvoj oštećenja jetre koje bi se moglo dokazati morfološkim metodama. Drugim riječima, 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. Pri liječenju najtežih oblika psorijaze vidjeti sljedeću točku – „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 dugotrajnog liječenja teških oblika **psorijaze** ovim lijekom, potrebno je provesti biopsiju jetre zbog hepatotoksičnog potencijala metotreksata.
Pokazalo se korisnim razlikovati bolesnike s normalnim i povećanim rizikom oštećenja jetre.

a) bolesnici bez rizičnih faktora:

Prema trenutnim saznanjima u medicini, biopsija jetre nije potrebna prije postizanja kumulativne doze od 1,0 - 1,5 g.

b) bolesnici s rizičnim faktorima:

Tu se primarno ubrajaju:

- ovisnost o alkoholu u anamnezi
- perzistentan porast jetrenih enzima
- bolest jetre u anamnezi, uključujući kronični hepatitis B ili C
- obiteljska anamneza nasljedne bolesti jetre

i sekundarno (vjerojatno s manjom relevantnošću):

- dijabetes melitus
- pretilost
- ekspozicija hepatotoksičnim lijekovima ili kemijskim spojevima u anamnezi.

Za ove bolesnike biopsija jetre se preporučuje prilikom ili odmah nakon početka terapije metotreksatom. Budući da mali postotak bolesnika nakon 2 - 4 mjeseca iz različitih razloga prekine terapiju, prva biopsija se može odgoditi do trenutka nakon te inicijalne faze. Ona treba uslijediti kada se može prihvatiti dugotrajna terapija.

Preporučuje se ponovna biopsija jetre nakon postizanja kumulativne doze od 1,0 - 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 testovima 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 testovima funkcije jetre, koja traju tijekom liječenja metotreksatom ili nakon prestanka liječenja.

U slučaju srednje teške fibroze ili ciroze primjena se mora prekinuti. Kod lagane 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 s nižom očekivanom životnom dobi.

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:

U slučaju porasta serumskog kreatinina treba smanjiti dozu. U slučaju vrijednosti serumskog kreatinina iznad 2 mg/dl ne smije se provoditi liječenje metotreksatom.

U slučaju graničnih vrijednosti bubrežne funkcije (npr. u starijoj dobi), mora postojati strogi nadzor. To vrijedi osobito kad se primjenjuju dodatni lijekovi koji utječu na izlučivanje metotreksata, uzrokuju oštećenje bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili mogu dovesti do smetnji 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 povišenu razinu metotreksata u krvi (npr. dehidracija, smanjena funkcija bubrega, dodatna ili povećana doza istovremeno propisanih lijekova, kao npr. nesteroidni protupalni lijekovi).

Primjena u starijih bolesnika

Poseban oprez potreban je u bolesnika starije životne dobi. Bolesnike treba u kratkim vremenskim razmacima pregledavati radi otkrivanja ranih znakova toksičnosti. Klinička farmakologija primjene

metotreksata u bolesnika starije životne dobi još nije potpuno istražena. Doziranje metotreksata treba prilagoditi smanjenim funkcijama jetre i bubrega zbog starije životne dobi (vidjeti dio 4.2.). Za bolesnike životne dobi od 55 godina i više razvijeni su djelomično modificirani terapijski protokoli, npr. za liječenje ALL (akutne limfatične leukemije).

Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon nehotičnog dnevnog uzimanja tjedne doze, osobito kod starijih bolesnika.

Primjena u djece i adolescenata

Potreban je poseban oprez kod primjene metotreksata u liječenju djece. Liječenje treba usmjeriti prema terapijskim protokolima razvijenim specijalno za djecu.

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

Primjena u žena i muškaraca

Plodnost

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

Teratogenost – reproduktivni rizik

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije. Stoga je bolesnicama reproduktivne dobi potrebno razgovarati o mogućim rizicima od učinaka na reprodukciju, gubitak trudnoće i kongenitalne malformacije (vidjeti dio 4.6.). U neonkološkim indikacijama mora se isključiti postojanje trudnoće prije nego što se Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete počnu primjenjivati. 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.

Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete sadrže laktozu i natrij

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

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

Primjena **dušičnog oksidula** (dušikov(I) oksid) pojačava učinak metotreksata na metabolizam folata, dovodeći do povećane toksičnosti kao što su teška, nepredvidljiva mijelosupresija i stomatitis, a u slučaju intratekalne primjene povećanu tešku, nepredvidljivu neurotoksičnost. Iako se ovaj učinak može umanjiti primjenom kalcijevog folinata, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dušičnog oksidula i metotreksata.

L-asparaginaza djeluje antagonistički metotreksatu prilikom istovremene primjene.

U pokusima na životinjama, **nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući salicilnu kiselinu** doveli su do smanjenja tubularne sekrecije metotreksata i time do povećanja njegove toksičnosti uslijed povećane razine metotreksata u krvi. Stoga se ovi lijekovi i niske doze metotreksata smiju primjenjivati istodobno samo uz oprez. No u kliničkim ispitivanjima kod kojih su se nesteroidni protuupalni lijekovi i salicilna kiselina koristili kao popratni lijek kod reumatoidnog artritisa nije došlo do povećanja nuspojava. Liječenje reumatoidnog artritisa ovakvim lijekovima može se nastaviti uz strogi liječnički nadzor tijekom terapije metotreksatom. Uz istodobnu primjenu NSAID-ova i osobito visoke doze 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 savjetuje se istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Amoksicilin

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući potencijalno povećanje toksičnosti.

Istovremena primjena metotreksata i **osnovnih terapeutika** (npr. spojeva zlata, penicilamina, hidroksiklorokina, sulfasalazina, azatioprina, ciklosporina) nije istraživana i ne može se isključiti pojačanje toksičnog djelovanja metotreksata.

Istovremena primjena **inhibitora protonske pumpe** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) može uzrokovati odgodu ili blokadu renalne eliminacije metotreksata te time uzrokovati povišenu razinu metotreksata u plazmi s kliničkim znakovima i simptomima toksičnosti metotreksata. Kod pacijenata s ograničenom bubrežnom funkcijom neophodan je oprez.

Povećana **hepatotoksičnost** metotreksata može biti povezana s redovitom konzumacijom alkohola ili primjenom drugih hepatotoksičnih lijekova, npr. **azatioprin, leflunomid, retinoidi** (npr. etretinat) i **sulfasalazin**. Bolesnike koji moraju uzimati dodatne, hepatotoksične lijekove treba pomno pratiti. Za vrijeme liječenja metotreksatom neophodno je izbjegavati konzumaciju alkohola.

Oslobađanjem metotreksata vezanog na bjelančevine plazme sljedeći lijekovi mogu povećati biodostupnost metotreksata (povećanje indirektno doze) i pojačati njegovu toksičnost: derivati aminopiridina, para-aminobenzojeva kiselina, barbiturati, doksorubicin, oralni kontraceptivi, fenilbutazon, fenitoin, probenecid, salicilati, sulfonamid, tetraciklin, lijekovi za smirenje, sulfonilurea, pristinamicin i kloramfenikol. Stoga treba pažljivo nadzirati istodobnu primjenu metotreksata.

Smanjenje tubularne sekrecije i posljedično povećanje toksičnosti metotreksata, osobito u području niskog doziranja, 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 također uzrokovati neizravnu povećanu dozu. Stoga treba pažljivo nadzirati istodobnu primjenu metotreksata.

U pojedinačnim slučajevima, **penicilini i sulfonamidi** mogu smanjiti renalni klirens metotreksata, s posljedičnim porastom serumskih koncentracija metotreksata i istodobnom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću, prilikom primjene visokih, kao i niskih doza metotreksata.

Ciprofloksacin smanjuje tubularnu sekreciju u bubregu; potrebno je pomno nadzirati primjenu metotreksata zajedno s ovim lijekom.

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

U bolesnika **prethodno liječenih lijekovima koji mogu imati nuspojave vezane uz koštanu srž** (npr. amidopirinski derivati, kloramfenikol, fenitoin, pirimetamin, sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, citostatici) neophodan je oprez zbog mogućnosti nastanka određenih poremećaja hematopoeze uzrokovanih liječenjem metotreksatom.

Lijekovi koji uzrokuju deficit folata i/ili ometaju tubularnu sekreciju, kao što su npr. sulfonamidi, trimetoprim/sulfametoksazol, ako se uzimaju istodobno s metotreksatom, u rijetkim slučajevima uzrokuju pojačanu toksičnost metotreksata (depresija koštane srži). Zbog toga je neophodan poseban oprez i u slučaju od ranije postojećeg nedostatka folne kiseline, jer manjak folata pojačava toksičnost metotreksata. S druge strane, istodobna primjena **lijekova ili vitaminskih pripravaka koji sadrže folatnu kiselinu ili**

njene derivate može oslabiti djelovanje metotreksata (npr. „over-rescue“ - pretjerano izražen zaštitni učinak na stanice).

Iako kombinacija metotreksata i **sulfasalazina** može uzrokovati pojačano djelovanje metotreksata zbog supresije sinteze folne kiseline sulfasalazinom – i time pojačati nuspojave – to je opaženo u rijetkim individualnim slučajevima za vrijeme ispitivanja kod nekoliko bolesnika.

Metotreksat može smanjiti klirens **teofilina**. Zbog toga, pri istodobnoj primjeni s metotreksatom, treba češće kontrolirati razine teofilina u plazmi.

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 metotreksata i metilksantina na adenozijskim receptorima, što može uzrokovati smanjenje djelotvornosti metotreksata.

Kod kombinacije metotreksata s **leflunomidom**, može se povećati rizik od pancitopenije.

Metotreksat može povisiti razinu **merkaptopurina** u plazmi, vjerojatno zbog inhibicije metaboličke razgradnje merkaptopurina, stoga u slučaju istodobne primjene može biti neophodna prilagodba doze.

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

U pojedinih bolesnika s psorijazom tijekom istovremene 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.).

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

Dodatne interakcije kod onkološke primjene:

Kolestiramin može povećati ne-renalnu eliminaciju metotreksata ometanjem enterohepatičkog ciklusa.

Bolesnike koji istodobno dobivaju **koncentrirane eritrocite** i metotreksat treba osobito pomno pratiti. U bolesnika koji nakon infuzije metotreksata preko 24 sata primaju transfuziju krvi može doći do pojačane toksičnosti na temelju produljenih viših koncentracija metotreksata u serumu.

Sniženje razina **fenitoina** u plazmi opaženo je u bolesnika s akutnom limfatičnom leukemijom tijekom indukcijskog liječenja koje je uključivalo visoku dozu metotreksata s kalcijevim folinatom kao zaštitnim lijekom, kao dodatku prednizonu, vinkristinu i 6-merkaptopurinu.

Primetamin ili **kotrimoksazol** primijenjeni u kombinaciji s metotreksatom mogu izazvati pancitopeniju, najvjerojatnije zbog aditivne inhibicije reduktaze dihidrofolne kiseline (vidjeti gore: interakcije između sulfonamida i metotreksata).

Bolesnici koji su istovremeno liječeni **retinoidima** npr. etretinat, i metotreksatom trebaju biti pomno praćeni zbog moguće povećane hepatotoksičnosti.

Kod istovremenog uzimanja metotreksata s **citarabinom** može se povećati rizik za teške neurološke nuspojave kao što su glavobolja, paraliza, koma, pojave slične napadaju.

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, zastoj intrauterinog 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 u 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, osobito kod doza koje se obično koriste kod onkoloških indikacija.

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

Kada se primjenjuje u onkološkim indikacijama, metotreksat se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. U svakom pojedinačnom slučaju korist liječenja mora se odvagati u

odnosu na mogući rizik za fetus. Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima metotreksat, bolesnicu treba obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Budući da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko, njegova primjena za vrijeme dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Zbog toga je prije početka liječenja metotretksatom neophodno prekinuti dojenje.

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 se ovi učinci reverzibilni nakon prekida liječenja u većini slučajeva. Budući da metotreksat može biti genotoksičan u višim dozama, u onkološkim indikacijama se ženama koje planiraju zatrudnjati savjetuje se da se prije terapije obrate centru za genetičko savjetovanje ako je moguće, a muškarci trebaju potražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme prije nego što započnu s terapijom (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom da primjena metotretksata može dovesti do nuspojava u središnjem živčanom sustavu, poput umora, omaglice i ošamućenosti, sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja alatima ili strojevima može u nekim slučajevima biti ograničena (vidjeti dio 4.8.). Taj je utjecaj osobito izražen ako se metotretksat uzima istodobno s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost i težina nuspojava obično ovise o dozi, načinu primjene i trajanju liječenja metotretksatom. Međutim, kako se ozbiljne nuspojave mogu pojaviti i pri malim dozama i u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, obavezni su redoviti liječnički pregledi u kratkim vremenskim razmacima.

Većina nuspojava je reverzibilna ako se otkrije u ranoj fazi. Međutim, u vrlo rijetkim slučajevima, pojedine ozbiljne nuspojave navedene u nastavku mogu uzrokovati iznenadnu smrt.

U slučaju pojave bilo kakvih nuspojava, dozu treba smanjiti ili liječenje privremeno obustaviti. Ovisno o težini i jačini nuspojava, treba poduzeti odgovarajuće protumjere (vidjeti dio 4.9.). Nakon što se liječenje ponovno započne, treba ga nastaviti krajnje oprezno uz stalnu procjenu opravdanosti i pomno praćenje mogućih toksičnih učinaka.

Mijelosupresija i mukozitis obično ukazuju na toksične učinke koji određuju granice doziranja. Težina tih nuspojava ovisi o dozi, vrsti i trajanju primjene metotretksata. Mukozitis se pojavljuje približno 3 do 7 dana nakon primjene metotretksata, a leukopenija i trombocitopenija nakon 4 do 14 dana.

U bolesnika s normalnim mehanizmima izlučivanja, mijelosupresija i mukozitis su obično reverzibilni unutar 14 dana.

Najčešće prijavljene nuspojave su trombocitopenija, leukopenija, stomatitis, abdominalna bol, anoreksija, mučnina i povraćanje (uglavnom unutar prvih 24 do 48 sati nakon primjene metotretksata), smanjenje klirensa kreatinina te porast jetrenih enzima (ALT [GPT], AST [GOT]), alkalne fosfataze i bilirubina.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može 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 koja napreduje sve do pancitopenije, mijelosupresija do agranulocitoze
	rijetko	megaloblastična anemija
	vrlo rijetko	aplastična anemija, eozinofilija, neutropenija, limfadenopatija i limfoproliferativni poremećaji.
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
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	porast jetrenih enzima (ALT, AST, alkalna fosfataza) i bilirubina
	manje često	hepatotoksičnost, steatoza jetre, kronična fibroza i ciroza jetre, sniženje serumskog albumina
	rijetko	akutni hepatitis
	vrlo rijetko	reaktivacija kroničnog hepatitisa, akutna nekroza jetre, akutna hepatoliza, zatajenje jetre
	nepoznato	herpes simpleks hepatitis i insuficijencija jetre (vidjeti napomenu o biopsiji jetre u dijelu 4.4.)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*	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	kronične intersticijske bolesti pluća, reakcije slične bronhalnoj astmi s kašljem, dispnejom, i patološkim nalazom testa funkcije pluća, bronhalna astma, kronična opstruktivna bolest pluća
	nepoznato	hipoksija, plućna alveolarna hemoragija (zabilježena pri primjeni metotreksata u reumatološkim i njima povezanim indikacijama)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	vrlo često	alopecija
	često	egzantem, eritem, svrbež, fotoosjetljivost, ulceracije kože
	manje često	urtikarija, pojačana pigmentacija kože, noduloza, bolne erozije psorijatičnog plaka, otežano cijeljenje rana; 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, retinalnu vensku trombozu i plućnu emboliju)
Psihijatrijski poremećaji	manje često	depresija
	rijetko	promjene raspoloženja, prolazne smetnje percepcije
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, vrtoglavica
	često	pospanost, parestezije
	manje često	hemipareza, smetenost
	rijetko	pareza, poremećaji govora, uključujući dizatriju i afaziju
	vrlo rijetko	mišićna slabost i bolovi u ekstremitetima, disgeuzija (metalni okus), akutni aseptični meningitis, meningizam (kljenuti, povraćanje), sindrom kranijalnog živca, parestezija/hipostezijska
	nepoznato	konvulzije, neurotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demencija, povećani tlak cerebrospinalnog likvora, leukoencefalopatije / encefalopatije*
Poremećaji oka	često	konjuktivitis
	rijetko	poremećaji vida, ponekad teški, 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
	nepoznato	urogenitalna disfunkcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, mialgija, osteoporoza
	rijetko	stres frakture
	nepoznato	osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	nepoznato	edem

* za informacije o teškim nuspojavama vidjeti dio 4.4.

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 traži se 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. 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. Simptomi nakon predoziranja oralnim putem najčešće se odnose na krvotvorni i probavni sustav. To su uglavnom leukopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, neutropenija, depresija koštane srži, mukozitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, mučnina, povraćanje, ulceracije i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. U pojedinim slučajevima nije bilo simptoma otrovanja. Međutim, prijavljeni su i smrtni ishodi zbog predoziranja. U tim slučajevima prijavljena je i sepsa, septički šok, zatajenje bubrega i aplastična anemija (vidjeti i dio 4.8.).

Liječenje predoziranja

Kalcijev folinat se može primijeniti kao specifični antidot za neutralizaciju toksičnih nuspojava metotreksata. Na primjer, 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, preporučuje se 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. Ni standardna hemodijaliza niti peritonealna dijaliza nisu dovele do poboljšanja eliminacije metotreksata. Učinkovit klirens metotreksata postiže se intermitentnom hemodijalizom s visokoprotočnim dijalizatorom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

- imunosupresivi, ostali imunosupresivi; ATK oznaka: L04AX03
- antineoplastici (citostatici), analozi folne kiseline; ATK oznaka: L01BA01

Kao analog folatne kiseline, metotreksat je klasificiran kao antimetabolit. On kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat reduktazu, koji reducira dihidrofolat u tetrahidrofolat, koji služi kao nosač C1-skupine u sintezi purinskih nukleotida i timidilata. Na taj način, metotreksat uzrokuje nakupljanje folata u stanicama i tako inhibira sintezu DNA i RNA, popravak DNA i reprodukciju stanica. Izvanstanične koncentracije slobodnog metotreksata od 10^{-8} mol/l inhibiraju sintezu timidilata, a koncentracije od 10^{-7} mol/l sintezu purina.

Tkivo koje aktivno proliferira, npr. maligne stanice, koštana srž, fetalne stanice, stanice sluznice usta i crijeva te stanice mokraćnog mjehura, obično je osjetljivije na te učinke metotreksata.

Za sada nije u potpunosti razjašnjeno da li se, u slučaju kroničnog poliartritisa, učinkovitost metotreksata osniva na protuupalnom ili imunosupresivnom djelovanju.

Kod psorijaze je brzina stvaranja epitelnih stanica kože znatno veća nego u normalnoj koži. Ta razlika u brzini proliferacije čini osnovu primjene metotreksata u kontroli psorijatičnog procesa.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene metotreksat se apsorbira u probavnom traktu. Kod niskih doza (doze između 7,5 mg/m² i 80 mg/m² tjelesne površine) prosječna bioraspoloživost iznosi oko 70 %, no moguće su znatne intraindividualne oscilacije (25 – 100 %). Maksimalna koncentracija u serumu postiže se nakon 1 - 2 sata.

Distribucija

Nakon intravenske primjene početni volumen distribucije iznosi približno 0,18 l/kg (18 % tjelesne težine), a u stanju dinamičke ravnoteže približno 0,4 - 0,8 l/kg (40 - 80 % tjelesne težine). Metotreksat se natječe s reduciranim folatima za aktivni transport kroz staničnu membranu posredovan nosačem. Kod koncentracije u serumu iznad 100 pmol/l, pasivna difuzija postaje glavni transportni put kojim se mogu postići učinkovite unutarstanične koncentracije. Vezanje metotreksata na proteine plazme iznosi približno 50 %.

Metotreksat postiže najviše koncentracije u bubrezima, žučnom mjehuru, slezeni, jetri, koži te u tankom i debelom crijevu. Metotreksat sporo prelazi u tzv. „treći prostor“ (pleuralni izljevi i ascites) i potom se iz njega kasnije ponovno oslobađa (što može dovesti do mogućeg povećanja toksičnosti). Metotreksat pri niskim dozama prelazi u cerebrospinalni likvor u minimalnim količinama, a pri visokim (300 mg/kg tjelesne težine) izmjerene su koncentracije u likvoru između 4 i 7 pg/ml.

Niska razina metotreksata pronađena je u slini i majčinom mlijeku, a prolazi i kroz placentarnu barijeru.

Biotransformacija

Čini se da se kod niskih doza metotreksat značajno ne metabolizira. Nakon primjene visokih doza, metotreksat se metabolizira intrahepatički u 7-hidroksi-metotreksat i 2,4-diamino-10-metilpteroinatnu kiselinu te intracelularno do poliglutamatnih oblika, koje enzim hidrolaza može ponovo pretvoriti u metotreksat. Poliglutamatni metaboliti inhibitori su dihidrofolat reduktaze i timidilat sintetaze. Male

količine poliglutamata mogu dulje vrijeme zaostati u tkivu. Retencija i produženo djelovanje tih aktivnih metabolita varira između stanica, tkiva i tumora.

Poluvrijeme eliminacije kod uzimanja niskih doza metotreksata ($\leq 30 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine) iznosi oko 3 - 10 sati. Kod terapije visokim dozama poluvrijeme eliminacije iznosi 8 - 15 sati.

Kod pedijatrijskih pacijenata, koji su primali metotreksat za liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa ($3,75 - 26,2 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine) poluvrijeme eliminacije iznosilo je 0,9 - 2,3 sata.

Eliminacija

Eliminacija metotreksata odvija se pretežno renalno putem glomerularne filtracije i aktivne sekrecije u proksimalnom tubulu, a ovisi o doziranju i načinu primjene. Nakon intravenske primjene, 80 - 90 % primljene doze izlučuje se nepromijenjeno urinom unutar 24 sata. Bilijarna eliminacija je ograničena i iznosi najviše 10 % primljene doze. Metotreksat podliježe izraženoj enterohepatičkoj cirkulaciji tako da se maksimalno 10 % primljene doze izlučuje stolicom.

Nakon intravenske primjene već za nekoliko minuta metotreksat se eliminira fazom distribucije koja traje 12 do 24 sata, zatim kroz drugu fazu od 2 do 3 sata s poluvremenom eliminacije u plazmi od 2 do 3 sata i tijekom treće faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 12 do 24 sata.

Kod smanjene funkcije bubrega treba računati s usporenom eliminacijom koja može za posljedicu imati teške nuspojave. Utvrđena je dobra korelacija između klirensa metotreksata i klirensa endogenog kreatinina. Ukupni klirens metotreksata u prosjeku iznosi 12 l/h, ali znatno varira i općenito se smanjuje primjenom većih doza. Odgođena eliminacija jedan je od glavnih uzroka toksičnosti metotreksata. Za sada nije poznat utjecaj narušene funkcije jetre na izlučivanje metotreksata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

LD₅₀ iznosi:

Oralna primjena:

štakor: 317 mg/kg tjelesne težine

pas: 120 mg/kg tjelesne težine

miš: 65 - 70 mg/kg tjelesne težine

Intravenska primjena:

miš: 65 - 70 mg/kg tjelesne težine

pas: 15 - 60 mg/kg tjelesne težine

Intraperitonealna primjena:

miš: 36 - 90 mg/kg tjelesne težine

štakor: 80 - 100 mg/kg tjelesne težine

Subkutana primjena:

štakor: 58 mg/kg tjelesne težine

Kronična toksičnost

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

Mutageni potencijal i potencijal za stvaranje tumora

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

Reproduktivna toksikologija

Teratogeni učinci su utvrđeni kod četiri vrste (štakor, miš, kunić, mačka). Kod rezus majmuna nije bilo malformacija usporedivih s onima u ljudi.

Nakon primjene tijekom prvog tromjesečja trudnoće, metotreksat je pokazao teratogene učinke u ljudi (kraniofacijalne, kardiovaskularne malformacije i malformacije udova). Kod 42 trudnoće za koje je poznata izloženost metotreksatu, rizik od pojave malformacija bio je približno 1:14. Kada je liječenje metotreksatom prekinuto prije koncepcije, opisane su normalne trudnoće.

Metotreksat u manjim količinama prolazi u majčino mlijeko. Nakon primjene 22,5 mg/dan, utvrđen je omjer koncentracija mlijeko/plazma 0,08. Ako je primjena za vrijeme dojenja neophodna, dojenje se mora prekinuti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
mikrokristalinična celuloza
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u PVC/PVdC//Al blister pakiranju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Pridržavajte se uputa o uklanjanju citostatika („Narodne novine“ broj 30/91)!

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-702520895

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2013.

Datum obnove odobrenja: 22. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.10.2023.