



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Methotrexat Ebewe®, tablete, 2.5 mg

Pakovanje: ukupno 50 tableta, kontejner za tablete, 1x50 tableta

Methotrexat Ebewe®, tablete, 5 mg

Pakovanje: ukupno 50 tableta, kontejner za tablete, 1x50 tableta

Proizvođač: **EBEWE Pharma, Ges.m.b.H. Nfg. KG**

Adresa: **Mondseestrasse 11, Unterach, Austrija**

Podnosilac zahteva: **Sandoz Pharmaceuticals d.d. - Predstavništvo Beograd**

Adresa: **Kneginje Zorke 2, Beograd, Srbija**

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe®, tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe®, tablete, 50 x (5mg)

Methotrexat Ebewe®, tablete, 2.5 mg
Methotrexat Ebewe®, tablete, 5 mg

INN: metotreksat

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Methotrexat Ebewe i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Methotrexat Ebewe
3. Kako se upotrebljava lek Methotrexat Ebewe
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Methotrexat Ebewe
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK Methotrexat Ebewe I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Methotrexat Ebewe sadrži aktivnu supstancu metotreksat. Metotreksat se najčešće primenjuje kao citotoksični lek za uništavanje tumorskih ćelija. Međutim, ovaj lek se takođe primenjuje i za smanjivanje imunog odgovora samog organizma (imunosupresiv), i efikasan je protiv zapaljenja.

Metotreksat se primenjuje kod:

- Reumatoidnog artritisa kod odraslih kada Vaš lekar smatra da bi trebalo se lečiti i ovom vrstom leka
- Artritis kod dece ili tinejdžera (teški, juvenilni artritis) kada je zahvaćeno pet ili više zglobova a lečenje drugim lekovima (tzv nesteroidni antiinflamatorni lekovi- NSAIL) nije dalo odgovarajući odgovor
- Psorijaza (crvene pločaste promene na koži koje se perutaju), koja se ne može adekvatno lečiti drugim oblicima terapije (npr. svetlosna terapija sa ili bez kombinacije sa lekovima, terapija sa tzv. retinoidima)

Pored toga lek Methotrexat Ebewe se primenjuje i za lečenje određenih tumora kao što je limfocitna leukemija (oboljenje sa povećanim brojem limfocita (određena vrsta belih krvnih zrnaca)).

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK Methotrexat Ebewe

Lek Methotrexat Ebewe uzimajte **jednom nedeljno**.

Lek Methotrexat Ebewe ne smete koristiti:

- Ako ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu metotreksat ili na bilo koji sastojak leka
- Ako imate teško oštećenje jetre
- Ako imate teško oštećenje bubrega
- Ako imate poremećaj sistema koji stvara krv (hematopoetski sistem), kao što su hipoplazija kostne srži, smanjeno stvaranje belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i/ili trombocita
- Ako konzumirate velike količine alkohola
- Ako imate sindrom imunodefijencije
- Ako imate teške infekcije kao što su tuberkuloza i HIV
- Ako imate ulceracije u ustima i grlu ili čir na želucu i crevima
- Ako ste trudni ili dojite (videti odeljak „Primena leka Methotrexat Ebewe u periodu trudnoće i dojenja“)

Tokom terapije metotreksatom ne sme se sprovoditi vakcinacija živim vakcinama.

Kada uzimate lek Methotrexat Ebewe, posebno vodite računa:

Lek Methotrexat Ebewe uzimajte **jednom nedeljno**.

Obavestite lekara ili farmaceuta pre uzimanja leka Methotrexat Ebewe:

- Ako imate ili ste imali problema sa jetrom ili bubrezima
- Ako ste dehidrirali ili patite od stanja koja dovode do dehidratacije (povraćanje, dijareja, stomatitis).
- Ako imate nenormalno nagomilavanje tečnosti u stomaku ili u šupljinama između pluća i grudnog koša (ascites, pleuralni izliv)
- Ako ste dijabetičar i morate da uzimate insulin
- Ako imate problema sa plućima
- Ako imate inaktivnu, produženu infekciju (npr. tuberkulozu, hepatitis B ili C, herpes zoster)

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Ako uzimate lek Methotrexat Ebewe za lečenje psorijaze a takođe dobijate i svetlosnu terapiju, lezije na koži se mogu pogoršati.

Encefalopatija/leukoencefalopatija su prijavljeni kod onkoloških pacijenata koji su dobijali metotreksat i ne može se isključiti mogućnost pojave kod ne-onkoloških pacijenata koji su na terapiji metotreksatom.

Primena kod dece mlađe od 3 godine

Deca mlađa od 3 godine ne smeju da dobijaju lek Methotrexat Ebewe.

Posebne mere opreza tokom terapije metotreksatom:

Važno je da pre započinjanja terapije ovim lekom budete sigurni da niste trudni, s obzirom da ovaj lek može oštetiti Vašu bebu.

Lek Methotrexat Ebewe takođe može smanjiti mogućnost da do trudnoće dođe ili ostvarivanja potomstva kod muškaraca, tokom terapije kao i kratak period nakon završetka terapije. Pored toga, metotreksat može oštetiti Vašu bebu i može dovesti do spontanog abortusa ako ostanete trudni tokom terapije ovim lekom. Zbog toga je neophodno da Vi i Vaš partner izbegavate trudnoću ili ostvarivanje potomstva ako uzimate lek Methotrexat Ebewe, kao i najmanje 6 meseci nakon prekida primene ovog leka.

Ako ste muškarac i planirate ostvarivanje potomstva, molimo Vas da se posavetujete sa lekarom o mogućnostima zamrzavanja sperme.

Preporuke za ispitivanja i mere opreza tokom praćenja pacijenata

Čak i kada se metotreksat primenjuje u niskim dozama, mogu se javiti ozbiljna neželjena dejstva. U cilju njihovog blagovremenog prepoznavanja, Vaš lekar mora da proverava Vaše stanje i vrši laboratorijska ispitivanja.

Pre započinjanja terapije:

Pre započinjanja terapije Vaš lekar će uraditi analizu krvi i takođe proveriti funkciju Vaše jetre i bubrega. Takođe morate i da uradite rendgenski snimak pluća.

Dodatna ispitivanje se takođe mogu uraditi tokom i nakon terapije; pored ispitivanja koja se navedena u tekstu iznad takođe se mogu uraditi i ispitivanja usne duplje i grla.

Ako se doza metotreksata koju dobijate poveća, mogu biti potrebne i učestalije provere.

Nemojte da zaboravite da dolazite na zakazane analize krvi i ostala ispitivanja!

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru i farmaceutu ako uzimate ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Veoma je važno da obavestite lekara ako uzimate ili dobijate neke od sledećih lekova:

- Druge vreste terapije za reumatoidni artritis ili psorijazu kao što su leflunomid, sulfasalazin (takođe se primenjuje za lečenje ulceroznog kolitisa), lekove protiv bolova, acetilsalicilnu kiselinu, fenilbutazon ili amidopirin
- Azatioprin (koristi se za sprečavanje odbacivanja organa nakon transplantacije)
- Retinoidi (koriste se za lečenje oboljenja kože)

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

-
- Antikonvulzivni lekovi (sprečavaju konvulzije-napade), kao što je fenitoin
 - Antikanceroznu terapiju za leukemiju (npr. derivati merkaptopurina)
 - Barbiturate (injekcije za spavanje)
 - Lekove za smirenje
 - Oralne kontraceptive
 - Probenecid (za lečenje gihta)
 - Antibiotike (tetraciklini, sulfonamidi, penicilin, glikopeptidi, ciprofloksacin, cefalotin, hloramfenikol, trimetoprim-sulfometoksazol)
 - Pirimetamin (koristi se za sprečavanje i lečenje malarije)
 - Vitaminske preparate, koji sadrže folnu kiselinu
 - Inhibitore protonске pumpe kao što su omeprazol ili pantoprazol (koriste se za lečenje izražene gorušice ili ulkusa)
 - Teofilin (koristi se za lečenje astme)
 - Fluorouracil (lek koji se koristi u terapiji karcinoma)
 - p-aminobenzojevu kiselinu
 - imunomodulatore
 - nesteroidne antiinflamatorne lekove (lekovi protiv bolova i zapaljenja)

Uzimanje leka Methotrexat Ebewe sa hranom ili pićima

Tokom terapije lekom Methotrexat Ebewe ne smete da konzumirate alkoholna pića a trebalo da bi da izbegavate unošenje velikih količina kafe, napitaka koji sadrže kofein i crni čaj.

Primena leka Methotrexat Ebewe u periodu trudnoće i dojenja

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom pre uzimanja ovog leka.

Trudnoća

Nemojte uzimati lek Methotrexat Ebewe tokom trudnoće ili ako pokušavate da zatrudnite. Metotreksat može da dovede do oštećenja novorođenčeta, oštetiti nerođenu bebu ili da dovede do spontanog pobačaja.

Morate biti sigurni da niste trudni pre započinjanja terapije lekom Methotrexat Ebewe. Pored toga, lek Methotrexat Ebewe može oštetiti bebu i može dovesti do spontanog pobačaja ako zatrudnite tokom uzimanja ovog leka. Zbog toga je potrebno da Vi i Vaš partner izbegavate trudnoću ili ostvarivanje potomstva ako uzimate metotreksat, kao i najmanje 6 meseci nakon prekida terapije.

Ako ostanete trudni tokom terapije ovim lekom, molimo Vas da se odmah obratite svom lekaru. Dobićete savet koji se tiče štetnih efekata leka tokom terapije na dete.

Dojenje

Nemojte dojititi tokom terapije.

Ako Vaš lekar smatra da je terapija metotreksatom apsolutno neophodna tokom perioda dojenja, morate da prekinete sa dojenjem.

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Plodnost

Metotrexat takođe može da smanji Vašu sposobnost da ostanete trudni ili da ostvarite potomstvo tokom terapije i kratak perioda nakon prekida terapije.

Ako želite da ostanete trudni, posavetujte se sa lekarom, koji Vas može uputiti u specijalna savetovališta.

Ako ste muškarac i planirate ostvarivanje potomstva, molimo Vas da se posavetujete sa lekarom o mogućnostima zamrzavanja sperme pre započinjanja lečenja.

Uticaj leka Methotrexat Ebewe na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Tokom terapije ovim lekom mogu se javiti umor i ošamućenost; ovi simptomi mogu biti izraženiji ako ste konzumirali alkohol. Ako se osećate umorno ili ošamućeno, ne smete voziti niti upravljati mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Methotrexat Ebewe

Lek Methotrexat Ebewe sadrži laktozu. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK Methotrexat Ebewe

Lek Methotrexat Ebewe uzimajte uvek tačno onako kako vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Lek Methotrexat Ebewe se uzima **jednom nedeljno**.

Tablete treba progutati cele i treba ih uzeti 1 sat pre ili 1.5-2 sata posle obroka.

Doza leka koju ćete Vi dobiti zavisi od oboljenja koje lečite, Vašeg zdravstvenog stanja, Vaše starosne dobi, kao i od funkcije Vaših bubrega.

Uobičajena doza je:

Za reumatoidni artritis:

Uobičajeno je da ćete Vaše tablete uzimati **jednom nedeljno** istoga dana svake nedelje. Uobičajena doza je između 7.5 i 20 mg. Međutim, doza se može promeniti u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju.

Za psorijazu:

Za teške oblike psorijaze, uobičajena početna doza je jednokratna doza od 7.5 **jednom nedeljno**. Lek takođe možete uzeti u tri podeljene doze (npr. 2.5 mg tri puta, na 12 sati).

Kod dece i adolescenata sa poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) lekar će odrediti dozu za svakog pacijenta ponaosob.

Za lečenje tumora:

Lekar će odrediti dozu za svakog pacijenta ponaosob.

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Ako imate problema sa bubrežima, Vaš lekar može smanjiti dozu u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega.

Ako se uopšte primenjuje, metotreksat treba primenjivati veoma oprezno kod pacijenata sa značajnim trenutnim ili prethodnim oboljenjem jetre, posebno ako je alkoholne etiologije. Ako je bilirubin >5 mg/dL (85.5 μ mol/L), primena metotreksata je kontraindikovana.

Ako ste uzeli više leka Methotrexat Ebewe nego što je trebalo

Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je lekar propisao (na primer uzimali ste lek jednom dnevno umesto jednom nedeljno), zatražite odmah medicinsku pomoć ili pozivom lekara ili tako što ćete odmah otići u najbližu bolnicu.

Predoziranje metotreksatom može dovesti do teških toksičnih reakcija. Simptomi predoziranja mogu uključivati pojavu modrica ili krvarenje, neuobičajenu slabost, ulceracije u ustima, mučninu, povraćanje, crnu ili krvavu stolicu, iskašljavanje krvi ili povraćni sadržaj koji izgleda kao zrnca kafe.

Uvek nosite pakovanje leka sa sobom bez obzira da li sadrži tablete metotreksata ili ne.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Methotrexat Ebewe

Uzmite lek što je pre moguće ako nije prošlo više od dva od predviđenog vreme na uzimanja. Međutim, ako je prošlo više od dva dana, molimo Vas da se posavetujete sa svojim lekarom. Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili preskočenu dozu.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Methotrexat Ebewe

Vaš lekar će odlučiti o tome kada bi trebalo da prekinete terapiju ovim lekom.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Lek Methotrexat Ebewe, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Obratite se svom lekaru **odmah** ako se kod Vas javi iznenadno šištanje u grudima, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrab (naročito ako je zahvaćeno celo telo) s obzirom da ovo mogu biti znaci teške alergijske reakcije.

Takođe, obratite se odmah svom lekaru ako se kod Vas javi bilo koji od navedenih neželjenih efekata:

- Problemi sa plućima (simptomi mogu biti opšti osećaj bolesti, suvi iritirajući kašalj, kratak dah, nedostatak vazduha u miru, bol u grudima ili groznica)
- Simptomi kao što su groznica, bol u grlu, ulceracije u ustima, opšti osećaj bolesti i izražena iscrpljenost, krvarenje iz nosa ili male crvene tačkice na koži, s obzirom da ovo mogu biti znaci da Vaša kostna srž ne funkcioniše dobro
- Izraženo perutanje ili ljušćenje kože
- Neuobičajeno krvarenje (uključujući povraćanje krvi) ili modrice
- Izražena dijareja
- Crna ili katranasta stolica

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

-
- Krv u mokraći ili stolici
 - Žuta prebojenost kože (žutica)
 - Bol pri mokrenju ili otežano mokrenje
 - Žed i/ili učestalo mokrenje
 - Napadi (konvulzije)
 - Gubitak svesti
 - Zamućenje ili smanjenje vida
 - Povraćanje i gubitak mišićne funkcije (na primer, nemogućnost kretanja) s obzirom da ovo mogu biti simptomi meningitisa (zapaljenje moždanih ovojnica)

Prijavljena su i sledeća neželjena dejstva:

Veoma često (češće od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

Često (kod 1-10 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

Povremeno (kod 1-10 na 1 000 pacijenata koji uzimaju lek)

Retko (kod 1-10 na 10 000 pacijenata koji uzimaju lek)

Veoma retko (ređe od 1 na 10 000 pacijenata koji uzimaju lek)

Nije poznata: učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Veoma često:

- gubitak apetita, mučnina, povraćanje, bol u stomaku, zapaljenje i rane u ustima i grlu (naročito tokom prvih 24-48 sati nakon primene metotreksata. Zapaljenje usne duplje, poremećaj varenja.
- porast enzima jetre (AST, ALT, alkalna fosfataza) i bilirubina

Često:

- smanjenje broja belih i crvenih krvnih zrnaca i krvnih pločica
- glavobolja, zamor, pospanost
- Plućne komplikacije zbog intersticijalnog alveolitisa/pneumonitisa i smrtni slučajevi (nezavisno od primenjene doze i dužine terapije). Tipični simptomi mogu biti: opšta malaksalost, suv, iritirajući kašalj, nedostatak vazduha koji progredira do osećaja gušenja u miru, bol u grudima, groznica. Ako se sumnja na ove komplikacije, terapija metotretksatom se mora odmah prekinuti i isključiti infekcija (uključujući zapaljenje pluća).
- Proliv (naročito tokom prvih 24-48 sata nakon primene metotreksata)
- crvenilo i svrab kože

Povremeno:

- promene u broju ćelija krvi (pancitopenija, agranulocitoza, poremećaji hematopoeze)
- vrtoglavica, konfuzija, depresija, epi napadi
- Individualni slučajevi limfoma, čiji se broj smanjuje čim se prekine terapija metotretksatom
- oštećenje pluća kao što je fibroza (porast vezivnog tkiva)
- ulceracije i krvarenje u digestivnom traktu
- poremećaji jetre, kao što je masna degeneracija, fibroza (porast vezivnog tkiva), ciroza (transformacija tkiva sa očvršnućem i prekidom normalne strukture jetre), pad serumskih albumina
- problemi sa kožom kao što su koprivnjača, osetljivost na svetlost, pojačana pigmentacija kože, gubitak kose, povećanje reumatskih čvorića, herpes zoster, bolne lezije psorijatičnih plakova koje liče na herpes infekcije (hladni ulkusi), teške toksične reakcije na koži (vaskulitis (zapaljenje krvnih sudova), herpetiformne erupcije kože, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)).
- bol u zglobovima ili mišićima, osteoporoza (krte kosti)

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

-
- zapaljenje i ulceracije mokraćne bešike (moguće sa krvi u mokraći), bolno mokrenje
 - teške alergijske reakcije koje mogu da progrediraju do anafilaktičkog šoka
 - zapaljenje i ulceracije vagine

Retko:

- problemi sa srcem kao što su zapaljenje srčane maramice i stvaranje tečnosti oko srca (perikarditis, perikardni izliv, tamponperikardna tamponada)
- megaloplastna anemija
- teško oštećenje vida, promene raspoloženja
- vizuelni poremećaji
- nizak krvni pritisak
- komplikacije koje su posledica zgrušavanja krvi u venama i arterijama
- bol u grlu, prekidi u disanju, bronhijalna astma
- zapaljenje sluzokože tankog creva, zapaljenje desni, smanjena resorpcija
- akutno zapaljenje jetre i toksičnost jetre
- pojačana pigmentacija noktiju
- problemi sa kožom kao što su akne, crvene ili purpurne tačkice na koži, modrice, eritematozni osip, odvajanje nokta, pojačana pigmentacija noktiju
- prelomi kostiju
- slabost bubrega, stvaranje malo ili nimalo mokraće, povišene vrednosti otpadnih produkata u krvi
- smanjeno stvaranje sperme, menstrualni poremećaji,

Veoma retko:

- teške infekcije (trovanje krvi), infekcije uzrokovane citomegalovirusima
- Teški slučajevi depresije kostne srži, aplastična anemija, limfadenopatija, limfoproliferativne bolesti (delimično reverzibilne), eozinofilija, neutropenija
- Imunospresija, hipogamaglobulinemija
- Nesanica
- Bol, mišićna slabost i osećaj bockanja i mravinjanja po koži
- promene čula ukusa (metalni ukus)
- meningizam (paraila, povraćanje), akutni aseptički meningitis (zapaljenje moždanih ovojnica)
- konjuktivitis (crvenilo očiju), retinopatija (oštećenje mrežnjače oka)
- bakterijske i gljivične infekcije pluća, kratak dah, hronična opstruktivan bolest pluća, tečnost u plućima
- povraćanje krvi, toksično oštećenje debelog creva (toksični megakolon)
- ponovna aktivacija hroničnog hepatitisa, akutna degeneracija jetre. Pored toga, uočeni su herpes simpleks hepatitis i slabost jetre.
- Iznenadna pojava zapaljenja oko nokta, čirevi na koži, lokalna proširenja kapilara (teleangiektazije)
- Alergijski vaskulitis, zapaljenje znojnih žlezda
- Gljivične i virusne infekcije kože
- Proteini u mokraći
- Groznica, usporeno zarastanje rana
- Smanjenje seksualne želje, impotencija, vaginalni sekret, sterilitet

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)
Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK X

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Rok upotrebe

Methotrexat Ebewe, 2.5 mg, tablete:

3 godine.

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete:

3 godine.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja 18 nedelja.

*Nemojte koristiti lek Methotrexat Ebewe posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju ("Važi do:").
Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.*

Čuvanje

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Methotrexat Ebewe

Aktivna supstanca je: metotreksat.

Methotrexat Ebewe, 2.5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 2.5 mg metotreksata.

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete:

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Jedna tableta sadrži 5 mg metotreksata.

Ostali sastojci su: laktoza monohidrat; skrob, kukuruzni; celuloza, mikrokristalna; magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Kako izgleda lek Methotrexat Ebewe i sadržaj pakovanja

Methotrexat Ebewe, 2.5 mg, tablete:

Izgled: Svetlo žute tablete, sa mogućim žutim do crvenim tačkicama metotreksata.

Unutrašnje pakovanje: PP (polipropilenski) kontejner za tablete sa ukupno 50 tableta.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži jedan polipropilenski kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete:

Izgled: svetložute tablete, sa mogućim žutim do crvenim tačkicama metotreksata, okruglog oblika, sa utisnutom podeonom crtom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake delove.

Unutrašnje pakovanje: PP (polipropilenski) kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) koji se zatvara sa belim polietilenskim zatvaračem koji sadrži lamelarne zadrživače

Ili

beli PP (polipropilenski) kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) koji se zatvara sa belim zatvaračem

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži jedan polipropilenski kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi ono pakovanje koje se odnosi baš na tu seriju leka o kojoj se radi, tj. da navede samo taj kontejner, a ostale da izostavi.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

Predstavništvo Sandoz Pharmaceuticals d.d. Beograd

Kneginje Zorke 2, Beograd, Srbija

Proizvođač:

EBEWE Pharma, Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austrija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Septembar 2014.

Režim izdavanja leka:

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Methotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Methotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.

Broj i datum dozvole:

Methotrexat Ebewe, 2,5 mg, tablete: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014.

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015.

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Terapijske indikacije

Antireumatske: aktivni reumatoidni artritis kod odraslih kod kojih je indikovana primena bolest-modifikujućih antireumatskih lekova (DmARD).

Poliartritične forme teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) kada se ne postiže odgovarajući odgovor primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)

Antipsorijatičke:

Teška i generalizovana psorijaza vulgaris, naročito plak-tipa, kod odraslih koji se ne mogu na odgovarajući način lečiti standardnom terapijom kao što je fototerapija, PUVA i retinoidi.

Citostatske: Terapija održavanja kod akutne limfoblastne leukemije.

Doziranje i način primene

Važno upozorenje koje se odnosi na doziranje metotreksata:

Metotreksat se u terapiji reumatoloških oboljenja ili oboljenja kože mora primenjivati samo jednom nedeljno.

Pogrešno doziranje metotreksata može dovesti do ozbiljnih neželjenih efekata uključujući i fatalni ishod. Molimo Vas da ovaj odeljak pročitate veoma pažljivo.

- Ovaj lek treba uzimati samo jednom nedeljno.
- Lekar koji Vam je propisao lek može odrediti koji dan u nedelji će pacijent uzimati lek.

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Doziranje. Tablete treba uzeti 1 sat pre ili 1.5-2 sata posle jela.

Reumatoidni artritis i psorijaza: Lek smeju da propisuju samo lekari specijalisti dermatologije, reumatologije i interne medicine.

Psorijaza: Početna doza treba da iznosi 2.5 mg tri puta dnevno sa razmacima od po 12 sati ili jednokratno u dozi od 7.5 mg, jednom nedeljno.

Reumatoidni artritis: Početna doza od 7.5 mg jednom nedeljno koja se daje kao pojedinačna doza. Terapijski efekat se obično postiže u toku 6 nedelja, a poboljšanje stanja pacijenta se postiže posle 12 nedelja i više. Ako se ne dobije odgovor nakon 6-8 nedelja i ne uoče se toksični efekti, doza se može povećati postepeno za 2.5 mg nedeljno. Obično je optimalna doza između 7.5-15 mg, a maksimalna nedeljna doza ne treba da premaši 20 mg/nedeljno. Ako se ne dobije odgovor nakon 8 nedelja sa primenom maksimalnih doza, treba prekinuti primenu metotreksata. Kada se postigne efikasan odgovor na terapiju, dozu metotreksata treba smanjiti na najmanju moguću dozu održavanja. Do danas nije poznato optimalno trajanje terapije, ali trenutni podaci ukazuju da će inicijalno dobijeni efekat trajati tokom najmanje 2 godine ako se nastavi sa primenom doza održavanja. Kada se terapija prekine, simptomi se mogu vratiti tokom narednih 3-6 nedelja.

Doziranje kod dece i adolescenata sa poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artrisa

Preporučena doza je 10-15 mg/m² telesne površine(TP)/nedeljno. U slučajevima kada pacijenti ne reaguju na terapiju nedeljna doza se može povećati do 20 mg/m² TP/nedeljno. Međutim, ako se doza poveća potrebno je učestalije pratiti stanje pacijenta.

Pacijenti sa JIA treba uvek da se obrate na odeljenje za reumatologiju specijalizovano za lečenje dece/adolescenata.

Primena kod dece mlađe od 3 godine se ne preporučuje zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti kod ove grupe pacijenata (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Citostatici: Moguća je oralna primena metotreksata u dozi do 30 mg/m², dok se veće doze moraju primenjivati parenteralno.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Metotreksat treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Dozu treba prilagoditi na sledeći način:

Klirens kreatinina (mL/min)

>50:	100% doze
20-50:	50% doze
<20%:	metotreksat se ne sme primenjivati

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Ako se uopšte primenjuje, metotreksat treba primenjivati veoma oprezno kod pacijenata sa značajnim trenutnim ili prethodnim oboljenjem jetre, posebno ako je alkoholne etiologije. Ako je bilirubin >5 mg/dL (85.5 μmol/L), primena metotreksata je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Kontraindikacije

- Metotreksat ne treba koristiti ako postoji:

Hipersenzitivnost na aktivnu supstancu ili na neki od ekscipijensa koji su navedeni u delu 6.1

Značajan poremećaj funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min)

Značajan poremećaj funkcije jetre (bilirubin >5 mg/dL (85.5 µmol/L))

Disfunkcija hematopoetskog sistema.

Alkoholizam.

Sindrom imunodeficijencije.

Teška infekcija

Ulkus gastrointestinalnog trakta.

Trudnoća i dojenje.

Tokom terapije metotreksatom ne sme se sprovoditi vakcinacija živim vakcinama.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

- Lekar koji propisuje lek može odrediti dana kada lek treba uzeti.
- Pacijenti moraju biti svesni o značaju uzimanja leka jednom nedeljno.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega treba lečiti metotreksatom samo sa povećanim oprezom i nižim dozama, zbog odložene eliminacije leka kod ovih pacijenata (videti odeljak Doziranje i način primene).

Ako se uopšte primenjuje, metotreksat treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa značajnim trenutnim ili prethodnim oboljenjem jetre, naročito alkoholne etiologije.

Stanja koja dovode do dehidracije kao što su povraćanje, dijareja, stomatitis, mogu dovesti do porasta toksičnosti metotreksata zbog povišenih vrednosti leka u krvi. U ovim slučajevima primenu leka treba prekinuti do povlačenja simptoma.

Kod pacijenata sa patološkim nagomilavanjem tečnosti u telesnim šupljinama (treći prostor) kao što su ascites ili pleuralni izliv, produženo je poluvreme eliminacije metotreksata iz plazme.

Neophodan je poseban oprez kod postojećeg insulin-zavisnog dijabetes melitusa kao i u slučajevima poremećaja plućne funkcije.

Pored toga, potreban je poseban oprez u prisustvu inaktivne, hronične infekcije (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C), zbog moguće aktivacije bolesti.

Psorijatične lezije se mogu pogoršati zbog UV zračenja ako se istovremeno uzima metotreksat.

Encefalopatija/leukoencefalopatija su prijavljeni kod onkoloških pacijenata koji su dobijali metotreksat i ne može se isključiti mogućnost pojave kod ne-onkoloških pacijenata koji su na terapiji

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

metotreksatom.

Primena kod starijih

Pored toga, naročito kod starijih pacijenata je veoma važno utvrditi rane znakove toksičnosti (videti odeljak Doziranje i način primene).

Pedijatrijska populacija

Primena kod dece mlađe od 3 godine se ne preporučuje s obzirom da nema dovoljno dostupnih podataka o efikasnosti i bezbednosti za ovu populaciju pacijenata (videti odeljak Doziranje i način primene).

Napomene

Metotreksat treba da propisuju samo lekari koji imaju dovoljno iskustva sa primenom terapije metotreksata kod odgovarajuće bolesti. Pacijente treba jasno informisati da terapiju treba da dobijaju jednom nedeljno, kao i mogućoj koristi i riziku (uključujući rane znake i simptome toksičnosti) terapije metotreksatom. Pored toga, potrebno ih je obavestiti o neophodnosti da se odmah posavetuju sa lekarom ako se jave simptomi intoksikacije i obavestiti ih o neophodnosti daljeg praćenja simptoma intoksikacije (uključujući i laboratorijske analize).

Metotreksat može biti genotoksičan. Pre početka primene metotreksata potrebno je isključiti trudnoću. Metotreksat uzrokuje embriotoksičnost, abortus i fetalne defekte kod ljudi. Metotreksat utiče na spermatogenezu i oogenezu tokom perioda njegove primene što može dovesti do smanjenja fertiliteta. Čini se da su ovi efekti reverzibilni nakon prekida terapije. Kod žena i muškaraca je potrebno primeniti odgovarajuće mere kontracepcije tokom kao i najmanje 6 meseci nakon prekida terapije. O mogućim rizicima efekata metotreksata na reprodukciju treba prodiskutovati sa pacijentom koji su u generativnom periodu i u skladu sa tim dati savet i njihovim partnerima.

Muškarcima koji su na terapiji metotreksatom se savetuje da ne ostvaruju potomstvo tokom terapije kao i najmanje 6 meseci nakon prekida terapije. S obzirom da terapija metotreksatom može dovesti do teškog, i mogućeg ireverzibilnog poremećaja spermatogeneze, potrebno je da muškarci zatraže savet o mogućem zamrzavanju sperme pre započinjanja terapije (videti odeljak Primena u periodu trudnoće i dojenja).

Preporuke o pregledima i bezbednosnim merama

Pre započinjanja ili ponovnog uvođenja terapije metotreksata nakon perioda odmora:

Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom i brojem trombocita, enzimi jetre, bilirubin, serumski albumin, rendgenski snimak pluća, funkcija bubrega i ako je klinički indikovano, isključiti tuberkulozu i hepatitis.

Tokom terapije (najmanje jednom mesečno tokom prvih šest meseci a zatim na tri meseca):

Takođe, uzeti u obzir učestalije praćenje kada se povećava doza.

-Pregled usne duplje i grla zbog promena na sluznici

-Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom i brojem trombocita. Supresija hematopoeze

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

uzrokovana metotreksatom može se javiti naglo i naizgled bezbednim dozama. Bilo kakva nagli pad broja leukocita ili trombocita zahteva trenutni prekid terapije i primenu potpornih mera. Pacijente treba savetovati da prijave bilo kakve znake i simptome koji ukazuju na infekciju. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju hematotoksične lekove (npr. leflunomid) treba pažljivo pratiti broj leukocita i trombocita.

-Funkcionalni testovi jetre: Poseban oprez je neophodan kada se javi toksičnost jetre. Terapiju ne treba ni započinjati ili je treba prekinuti ako se javi ili se tokom terapije razviju bilo kakve promene funkcionalnih testova jetre ili biopsije jetre. Ove promene bi trebalo da se vrate na normalu tokom dve nedelje, nakon čega se terapija može ponovo započeti, po odluci lekara.

Provera enzima jetre u serumu: Privremeni porast transaminaza dva ili tri puta u odnosu na gornju referentnu vrednost prijavljena je od strane pacijenata sa učestalošću od 13-20%. U slučaju konstantnog porasta enzima jetre, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Zbog mogućih toksičnih efekata metotreksata na jetru, ne treba uzimati dodatne hematotoksične lekove tokom terapije metotreksatom osim ako je to zaista neophodno, a konzumiranje alkohola treba izbegavati ili značajno smanjiti (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge hepatotoksične lekove (npr. leflunomid) potrebno je pažljivo praćenje vrednosti enzima jetre. Isti oprez je neophodan i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju hematotoksične lekove.

Nema dokaza koji bi podržali biopsiju jetre u cilju praćenja hepatotoksičnosti u reumatološkim indikacijama.

U slučaju dugotrajne terapije teških formi psorijaze sa metotreksatom, potrebno je sprovesti biopsiju jetre radi utvrđivanja hepatotoksičnosti.

Dokazano je korisnost u cilju razlikovanja pacijenata sa normalnim ili povišenim rizikom od hepatotoksičnosti.

a) Pacijenti bez faktora rizika

U skladu sa trenutnim standardima znanja, biopsija jetre nije neophodna pre dostizanja kumulativne doze od 1.0-1.5 g.

b) Pacijenti sa rizičnim faktorima

Ovo primarno uključuje

- Anamnestičke podatke o zloupotrebi alkohola
- Perzistentni porast enzima jetre
- Anamnestički podatak o hepatopatiji uključujući hronični hepatitis B ili C
- Porodična anamneza sa hereditarnom hepatopatijom i Sekundarno (sa moguće manjim značajem)
- Dijabetes melitus
- Gojaznost
- Anamnestički podatak o izloženosti hepatotoksičnim lekovima ili hemikalijama.

Biopsija jetre se preporučuje kod ovih pacijenata tokom ili neposredno nakon započinjanja terapije metotreksatom. S obzirom da mali broj pacijenata prekida sa terapijom zbog različitih razloga nakon 2-

4 meseca, prva biopsija se može odložiti na vreme nakon ove inicijalne faze. Biopsiju jetre treba sprovesti onda kada se pretpostavlja da će pacijent biti na dugotrajnoj terapiji metotrekatom.

Ponavljanje biopsije jetre se preporučuje nakon dostizanja kumulativne doze do 1.0-1.5g.

U sledećim slučajevima nije potrebna biopsija jetre:

- Stariji pacijenti
- Pacijenti sa akutnim oboljenjem
- Pacijenti kod kojih je biopsija jetre kontraindikovana (npr. srčana nestabilnost, izmenjeni parametri koagulacije krvi)
- Pacijenti za koje se ne očekuje da će još dugo živeti

Učestalije provere mogu biti neophodne:

- Tokom inicijalne faze terapije
- Kada se povećava doza
- Tokom epizoda višeg rizika zbog povećanih vrednosti metotreksata u krvi (npr. dehidracija, oštećenje funkcije bubrega, dodavanje ili povećanje doze lekova koji se primenjuju istovremeno, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi)

Funkcionisanje bubrega treba pratiti funkcionalnim testovima za bubrege i analizom urina.

S obzirom da se metotreksat eliminiše uglavnom putem bubrega, povišene koncentracije metotreksata se mogu očekivati kod bubrežne insuficijencije, koja može dovesti do teških neželjenih reakcija.

Učestalije praćenje je neophodno u situacijama kada funkcija bubrega može biti ugrožena (npr. kod starijih osoba). Ovo se posebno odnosi na situacije kada se lekovi primenjuju istovremeno, što utiče na eliminaciju metotreksata, uzrokuje oštećenje bubrega (npr. nesteroidni antiinflamatorni lekovi) ili koji potencijalno mogu da utiču na zgrušavanje krvi. Dehidracija može takođe da pojača toksičnost metotreksata.

Procena respiratorne funkcije:

Voditi računa o simptomima poremećaja funkcije pluća i, ako je neophodno, uraditi testove procene plućne funkcije. Zahvaćenost pluća zahteva brzu dijagnozu i prekid primene metotreksta. Plućni simptomi (naročito suvi, neproduktivni kašalj) ili nespecifični pneumonitis koji se javi tokom terapije metotrekatom mogu ukazivati na potencijalne štetne lezije i zahteva prekid terapije i detaljno ispitivanje. Iako se klinički može manifestovati na različite načine, tipični pacijent sa oboljenjem pluća uzrokovanim metotrekatom ima groznicu, kašalj, dispneu, hipoksemiju i infiltrate koji se vide na rendgenskom snimku pluća i potrebno je isključiti infekciju.

Metotreksat, zbog svog efekta na imuni sistem, može smanjiti odgovor na vakcinaciju i uticati na rezultate imunoloških testova. Poseban oprez je neophodan u prisustvu inaktivne, hronične infekcije (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis Bili C) zbog moguće aktivacije bolesti.

Metotrexat „Ebewe“ tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim hereditarnim problemom sa intolerancijom na galaktozu, Lapp-laktoza deficijencija ili malapsorpciju glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Hepatotoksičnost može biti povećana tokom redovne konzumacije alkohola ili uzimanja hepatotoksičnih lekova. Pacijenti koji moraju dodatno da uzimaju hepatotoksične lekove (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin, retinoidi) treba pažljivo pratiti, zbog mogućnosti porasta

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

hepatotoksičnosti. Potrebno je izbegavati redovno konzumiranje alkohola.

Salicilati, fenilbutazon, difenhidantion (=fenitoin), barbiturati, trankilizeri, oralni kontraceptivi, tetraciklini, derivati aminopirina, sulfonamidi kao i p-aminobenzoeva kiselina, istiskuju metotreksat sa mesta vezivanja za proteine plazme, čime se povećava njegoa bioraspoloživost i time i toksičnost (indirektni porast doze).

Penicilini mogu smanjiti renalni klirens metotreksata u izolovanim slučajevima, tako da se ove povišene koncentracije metotreksata u serumu mogu javiti sa istovremenom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.

Oralni antibiotici kao što su tetraciklini, hloramfenikol i antibiotici širokog spektra koji se ne resorbiju mogu smanjiti intestinalnu resorpciju metotreksata ili uticati na enterohepatičku cirkulaciju inhibicijom intestinalne flore i inhibicijom metabolizma metotreksata od strane bakterija.

Probenecid i slabe organske kiseline mogu smanjiti izlučivanje metotreksata i time takođe uzrokovati indirektni porast doze.

U slučaju prethodne terapije lekovima koji deluju štetno na kostnu srž (npr. sulfonamidi, trimetoprim, sulfometoksazol, hloramfenikol, pirimetamin), treba voditi računa o mogućem izraženom poremećaju hematopoeze.

Istovremena terapija sa lekovima koji uzrokuju nedostatak folne kiseline (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol) može dovesti do povećanja toksičnosti metotreksata. Takođe je poseban oprez neophodan u slučaju već postojećeg nedostatka folne kiseline. Sa druge strane, istovremena terapija sa lekovima koji sadrže folnu kiselinu ili vitaminskih preparata može delovati štetno na efikasnost metotreksata.

Rizik od interakcije između NSAIL i metotreksata treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na niskim dozama metotreksata, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. U slučaju da je neophodna kombinovana terapija potrebno je pratiti broj krvnih ćelija i funkciju bubrega. Potrebna je oprez kada se NSAIL i metotreksat daju u razmaku od 24 sata, i u tom slučaju vrednosti metotreksata u plazmi mogu biti povišene i mogu dovesti do povećane toksičnosti.

Ako se metotreksat i osnovni lekovi za lečenje reumatoidnog artritisa (npr. preparati zlata, penicilamin, hidrohlorokvin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) primenjuju istovremeno, generalno se ne očekuje povećanje toksičnosti metotreksata.

Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može potencirati efekat metotreksata i time uzrokovati porast neželjenih efekata usled inhibicije sinteze folne kiseline uzrokovane sulfasalazinom, ovakvi efekti su uočeni kod pacijenata u nekoliko studija ali samo u retkim izolovanim slučajevima.

Istovremena upotreba metotreksata i teofilina može smanjiti klirens teofilina. Zbog toga je potrebno redovno određivati vrednosti teofilina u plazmi.

Prijavljeno je da istovremena primena metotreksta i omeprazola dovodi do odlaganja izlučivanja leka putem bubrega. Prijavljeni slučaj istovremene primene sa pantoprazolom doveo je do inhibicije eliminacije putem bubrega metabolita 7-hidroksimetotreksata i takođe mijalgije i malarične groznice.

Konzumiranje napitaka koji sadrže kofein i teofilin (kafa, hladna pića koja sadrže kofein, crni čaj) u velikim količinama treba izbegavati tokom terapije metotrekstatom, s obzirom da efikasnost metotreksata može biti smanjena zbog interakcije između metotreksata i metilksantina na adenozinim receptorima.

Istovremena primena merkaptopurina i metotreksata može povećati bioraspoloživost merkaptopurina,

verovatno usled inhibicije metabolizma merkaptopurina.

Zbog mogućih efekata na imuni sistem, metotreksat može davati lažne rezultate vakcinacija i testova (imunološke procedure koje beleže imunološke reakcije). Vakcinaciju živim vakcinama treba izbegavati kod pacijenata lečenih metotreksatom

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Metotreksat je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak Kontraindikacije).

U ispitivanjima na životinjama, metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, naročito tokom prvog trimestra (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka). Pokazano je da metotreksat ima teratogeni efekat kod ljudi; prijavljeno je da uzrokuje smrt fetusa i/ili kongenitalne anomalije. Izloženost ograničenog broja trudnica (42) dovela je do povišene incidence (1:14) malformacija (kranijalne, kardiovaskularne i malformacije ekstremiteta). Kada se primena metotreksata prekine pre koncepcije, opisane su normalne trudnoće.

Kod žena u generativnoj dobi, pre započinjanja terapije mora se sa sigurnošću isključiti trudnoća odgovarajućim testovima, npr. test za trudnoću.

Žene ne smeju da zatrudne tokom terapije metotreksatom a seksualno zreli pacijenti (muškarci i žene) moraju da koriste efikasne mere kontracepcije tokom terapije metotreksatom, kao i najmanje 6 meseci nakon prekida terapije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ako, bez obzira na to, dođe do začeća tokom ovog perioda, potrebno je dati medicinski savet uzimajući u obzir rizik od štetnih efekata na dete koje je povezano sa terapijom.

Dojenje

S obzirom da metotreksat prolazi u majčino mleko i može uzrokovati toksičnost kod odojčadi, terapija je kontraindikovana tokom perioda laktacije (videti odeljak Kontraindikacije). Ako je primena leka tokom dojenja postane neophodna, dojenje treba prekinuti pre terapije.

Fertilitet

S obzirom da metotreksat može biti genotoksičan, sve žene koje žele da zatrudne treba da odu u genetsko savetovalište, ako je moguće, već pre terapije, a muškarci treba da zatraže savet o mogućnosti zamrzavanja sperme pre započinjanja terapije

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Metotreksat ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

S obzirom da se tokom upotrebe metotreksata mogu javiti neželjene reakcije koje se odnose na centralni nervni sistem kao što su umor, vrtoglavica i pospanost, u izolovanim slučajevima metotreksat može

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

delovati štetno na sposobnost upravljanja motornim vozilom i/ili rukovanja mašinama. Ovo je u velikoj meri povezano sa konzumacijom alkohola.

Neželjena dejstva

Učestalost i težina neželjenih efekata zavise od primenjene doze i učestalosti primene metotreksata. Međutim, s obzirom da se teške neželjene reakcije mogu javiti pri nižim dozama, neophodno je da lekari prate redovno pacijenta u kratkim vremenskim intervalima.

Većina neželjenih reakcija su reverzibilne ako se na vreme uoče. Ako se ovakve neželjene reakcije jave, dozu treba smanjiti ili prekinuti terapiju, i primeniti odgovarajuće kontramere (videti odeljak Predoziranje).

Terapiju metotreksatom treba uvesti ponovo sa oprezom, sa pažljivom procenom neophodnosti terapije i sa povećanom pažnjom u smislu moguće ponovne pojave toksičnosti.

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti:

Veoma česta (>1/10)

Česta (>1/100 do <1/10)

Povremena (>1/1,000 do < 1/100)

Retka (>1/10,000 do <1/1,000)

Veoma retka (<1/10,000), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Više detalja je navedeno u sledećoj tabeli

U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstva su navedena od ozbiljnih ka manje ozbiljnim.

Mogu se javiti sledeće neželjene reakcije:

Infekcije i infestacije

Veoma retko: sepsa, oportunističke infekcije (mogu biti fatalne u pojedinim slučajevima), infekcije uzrokovane citomegalovirusima.

Pored toga, prijavljeni su i nokardioza, histoplazma i kriptokokna mikoza i diseminovani herpes simpleks.

Kardiološki poremećaji

Retko: perikarditis, perikardni izliv, perikardna tamponada

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

Često: leukocitopenija, trombocitopenija, anemija

Povremeno: pancitopenija, agranulocitoza, poremećaji hematopoeze

Retko: megaloblastna anemija

Veoma retko: teški slučajevi depresije kostne srži, aplastična anemija, limfadenopatija, limfoproliferativne bolesti (delimično reverzibilne), eozinofilija, neutropenija.

Prvi znaci ovih životno-ugrožavajućih komplikacija mogu biti: groznica, bol u grlu, ulceracije oralne mukoze, simptomi slični gripu, izražena iscrpljenost, epistaksa i dermatoragija.

Upotrebu metotreksata treba odmah prekinuti ako dođe do značajnog pada broja krvnih ćelija.

Imunološki poremećaji

Povremeno: alergijske reakcije, anafilaktički šok

Veoma retko: imunosupresija, hipogamaglobulinemija, alergijski vaskulitis

Poremećaji metabolizma i ishrane

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Povremeno: dijabetes melitus

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: depresija

Retko: promene raspoloženja

Veoma retko: nesanica

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja, zamor, pospanost

Povremeno: vrtoglavica, konfuzija, epi napadi

Veoma retko: bol, mišićna astenija ili parastezija u ekstremitetima, promene čula ukusa (metalni ukus), akutni aseptički meningitis sa meningizmom (paraliza, povraćanje)

Nije poznata: leukopatija

Poremećaji na nivou oka

Retko: teški vizuelni poremećaji

Veoma retko: konjuktivitis, retinopatija

Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Povremeno: Individualni slučajevi limfoma, čiji se broj smanjuje čim se prekine terapija metotreksatom. U skorašnjoj studiji, nije bilo moguće utvrditi da li terapija metotreksatom povećava incidencu limfoma.

Vaskularni poremećaji

Retko: hipotenzija, tromboembolijski događaji (uključujući arterijsku i cerebralnu trombozu, tromboflebitis, duboka venska tromboza, retinalna venska tromboza, plućna embolija).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: plućne komplikacije zbog interstinalnog alveolitisa/pneumonitisa i smrtni slučajevi (nezavisno od primenjene doze i duzine terapije). Tipični simptomi mogu biti: opšti osećaj bolesti, suvi, iritirajući kašalj, nedostatak vazduha koji progredira do dispnee u miru, bol u grudima, groznica. Ako se sumnja na ove komplikacije, terapija metotreksatom se mora odmah prekinuti i isključiti infekcija (uključujući pneumoniju).

Povremeno: plućna fibroza

Retko: faringitis, apnea, reakcije slične bronhijalnoj astmi sa kašljem, dispneom i patološkim nalazima na plućima u funkcionalnim testovima pluća

Veoma retko: *Pneumocystis carinii* pneumonija i ostale infekcije pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, pleuralni izliv.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: gubitak apetita, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, zapaljenje i ulceracije mukoze usne duplje i grla (naročito tokom prva 24-48 sata nakon primene metotreksata). Stomatitis, dispepsija.

Često: dijareja (naročito tokom prva 24-48 sata nakon primene metotreksata).

Povremeno: gastrointestinalne ulceracije i krvarenje

Retko: enteritis, melena. Gingivitis, malabsorpcija.

Veoma retko: hematemeza, toksični megakolon.

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma često: porast enzima jetre (AST, ALT, alkalna fosfataza) i bilirubina

Povremeno: nastanak masne jetre, fibroze i ciroze (javlja se često uprkos redovnom praćenju, normalnim vrednostima enzima jetre); pad serumskih albumina.

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Retko: akutni hepatitis i hepatotoksičnost

Veoma retko: reaktivacija hroničnog hepatitisa, akutna degeneracija jetre, insuficijencija jetre
Pored toga, uočeni su herpes simpleks hepatitis i insuficijencija jetre (takođe videti napomene koje se odnose na biopsiju jetre u odeljku Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Često: egzantem, eritem, svrab

Povremeno: urtikarija, fotosenzibilizacija, pojačana pigmentacija kože, gubitak kose, slabije zarastanje rane, povećanje reumatskih nodula, herpes zoster, bolne lezije psorijatičnih plakova (psorijatične lezije se mogu pogoršati zbog UV zračenja tokom istovremene terapije sa metotreksatom (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), teške toksične reakcije: vaskulitis, herpetiformne erupcije kože, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom)).

Retko: pojačana pigmentacija noktiju, oniholiza, akne, petehije, ekhimoze, eritema multiforme, kutane eritematozne erupcije.

Veoma retko: akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazije, hidradenitis.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog sistema

Povremeno: artralgija, mialgija, osteoporoza

Retko: stres fraktura

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: inflamacija i uceracija mokraćne bešike (moguće sa hematurijom), dizurija

Retko: bubrežna insuficijencija, oligurija, anurija, azotemija

Veoma retko: proteinurija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma retko: groznica

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki

Povremeno: inflamacija i ulceracija vagine

Retko: oligospermija, menstrualni poremećaji

Veoma retko: gubitak libida, impotencija, vaginalni sekret, sterilitet, ginekomastija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

a) Simptomi predoziranja

Post-marketingško iskustvo je pokazalo da predoziranje metotreksatom generalno javlja nakon oralne primene, ali takođe i posle intravenske ili intramuskularne primene.

U izveštajima koji se odnose na predoziranje, nedeljna doza je nepravilno uzimana svakodnevno (kao ukupna doza ili podeljeno u nekoliko pojedinačnih doza). Simptomi nakon predoziranja oralnim oblicima metotreksata uglavnom zahvataju hematopoetski i gastrointestinalni sistem, tj. javljaju se leukopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, mijelosupresija, mukozitis, stomatitis, ulceracije u ustima, mučnina, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalne hemoragije. U nekim slučajevima, nije bilo znakova intoksikacije.

Prijavljeni su slučajevi predoziranja, nekada fatalni, zbog pogrešnog uzimanja leka svakodnevno umesto jednom nedeljno. U ovim slučajevima, simptomi koji su često bili prijavljeni su hematološke i gastrointestinalne reakcije.

b) Terapijske mere u slučaju predoziranja

Kalcijum folinat je specifični antidot koji neutrališe toksične neželjene reakcije metotreksata. Ako dođe do pada leukocita pri primeni malih doza metotreksata, npr 6-12 mg kalcijum folinata se može primeniti intravenski ili intramuskularno što pre, a nakon toga još nekoliko puta (najmanje 4 puta) ista doza na 3-6 sati.

U slučaju masivnog predoziranja, hidratacija i alkalizacija urina može biti potrebna da bi se izbegle precipitacije metotreksata i/ili njegovih metabolita u renalnim tubulima. Niti uobičajena hemodijaliza, a ni peritonealna dijaliza ne dovode do poboljšanja eliminacije metotreksata.

Lista pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum stearat
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

Inkompatibilnost

Jaki oksidansi i kiseline. Precipitacija ili zamućenje rastvora zapaženo je kod kombinacija sa hlorpromazin hidrohloridom, droperidolom, idarubicinom, metoklopramid hidrohloridom, rastvorom heparina, prednizolon natrijum fosfatom i prometazin hidrohloridom.

Rok upotrebe

Methotrexat Ebewe, 2.5 mg, tablete:

3 godine.

Broj rešenja: 515-01-00082-14-001 od 19.08.2014. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (2.5mg)

Broj rešenja: 515-01-01643-14-001 od 27.01.2015. za lek Metotrexat Ebewe[®], tablete, 50 x (5mg)

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete:
3 godine.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja 18 nedelja.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Methotrexat Ebewe, 2.5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje: PP (polipropilenski) kontejner za tablete sa ukupno 50 tableta.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži jedan polipropilenski kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

Methotrexat Ebewe, 5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje: PP (polipropilenski) kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) koji se zatvara sa belim polietilenskim zatvaračem koji sadrži lamelarne zadrživače

Ili

beli PP (polipropilenski) kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) koji se zatvara sa belim zatvaračem

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži jedan polipropilenski kontejner za tablete (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Sav neiskorišćen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.