SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Metotreksat Orion 2,5 mg, tablete
Metotreksat Orion 10 mg, tablete

INN: metotreksat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg metotreksata (bezvodnog), u obliku soli metotreksat-dinatrijum.
Jedna tableta sadrži 10 mg metotreksata (bezvodnog), u obliku soli metotreksat-dinatrijum.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Metotreksat Orion 2,5mg tableta:
Žute, okrugle, neobložene, ravne tablete sa podeonom linijom i utisnutom oznakom ORN 57 sa jedne strane, prečnika približno 6 mm.
Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Metotreksat Orion 10mg tableta:
Žute, konveksne, neobložene tablete oblika kapsule sa utisnutom oznakom ORN 59 sa jedne strane i podeonom linijom sa druge strane, dužine i širine približno 14mm i 6 mm.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Antireumatik: Aktivni reumatoidni artritis kod odraslih pacijenata.
- Antipsorijatik: Teška, rezistentna psorijaza, koja dovodi do invaliditeta, koja ne reaguje adekvatno na druge oblike terapije kao što su fototerapija, PUVA i retinoidi i težak oblik psorijaznog artritisa kod odraslih pacijenata.
- Citostatik: Terapija održavanja kod akutne limfoblastne leukemije (ALL) kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 3 godine i starije.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Metotreksat Orion smeju da propisuju samo lekari sa iskustvom u primeni metotreksata i potpunim razumevanjem rizika terapije metotreksatom.

Važno upozorenje koje se odnosi na doziranje leka Metotreksat Orion (metotreksat):

U terapiji reumatoidnog artritisa, psorijaze i teškog oblika psorijaznog artritisa lek Metotreksat Orion (metotreksat) **se sme primenjivati samo jednom nedeljno.**
Pogrešno doziranje leka Metotreksat Orion (metotreksat) može dovesti do ozbiljnih neželjenih reakcija uključujući i smrtni ishod. Molimo Vas da ovaj odeljak Sažetka karakteristika leka pročitate veoma pažljivo.

Lekar koji propisuje lek mora da bude siguran da se pacijent ili njegovi negovatelji mogu pridržavati režima doziranja jednom nedeljno.
Mora biti jasno naglašeno pacijentima da se u terapiji reumatoidnog artritisa, psorijaze i teškog oblika psorijaznog artritisa metotreksat sme primenjivati **samo jednom nedeljno**.
Lekar koji propisuje lek može odrediti koji dan u nedelji će pacijent uzimati lek.

Eliminacija metotreksata je smanjena kod pacijenata sa distribucijom u treći prostor (ascites, pleuralni izlivi). Kod ovih pacijenata je potrebno posebno pažljivo praćenje toksičnosti kao i smanjenje doze ili, u nekim slučajevima, prekid primene metotreksata (videti odeljke 5.2 i 4.4).

Reumatoidni artritis:
Uobičajena doza je 7,5–15 mg jednom nedeljno. Doza se može postepeno prilagođavati da bi se postigao optimalan odgovor, ali ne sme preći ukupnu nedeljnu dozu od 25 mg. Doze koje prelaze 20 mg nedeljno mogu biti povezane sa značajnim povećanjem toksičnosti, posebno supresije koštane srži. Nakon toga, dozu treba smanjiti na najnižu moguću efikasnu dozu, što se u većini slučajeva postiže u roku od 6 nedelja.

Psorijaza:
Pre početka lečenja, preporučljivo je dati pacijentu test dozu od 2,5–5,0 mg kako bi se isključili neočekivani toksični efekti. Ako su, nedelju dana kasnije, odgovarajući laboratorijski testovi normalni, lečenje se može započeti. Uobičajena doza je 7,5–15 mg jednom nedeljno. Po potrebi, ukupna nedeljna doza može se povećati do 25 mg. Doze koje prelaze 20 mg nedeljno mogu biti povezane sa značajnim povećanjem toksičnosti, posebno supresije koštane srži. Nakon toga, dozu treba smanjiti na najnižu efikasnu dozu u skladu sa terapijskim odgovorom, što se u većini slučajeva postiže u roku od 4 do 8 nedelja.
Pacijent treba da bude u potpunosti informisan o rizicima, a lekar treba da obrati posebnu pažnju na pojavu toksičnosti jetre sprovođenjem testova za kontrolu funkcije jetre pre početka lečenja metotreksatom i ponavljanjem istih tokom terapije, kao što je detaljno opisano u odeljku 4.4 „Preporuke o pregledima i bezbednosnim merama“. Cilj terapije treba da bude smanjenje doze na najnižu moguću dozu uz najduži mogući period odmora. Lečenje metotreksatom može omogućiti povratak na konvencionalnu lokalnu terapiju, što treba podsticati.

Citostatik:

Doziranje kod akutne limfoblastne leukemije (ALL)

Metotreksat u niskim dozama se koristi u terapiji održavanja ALL kod dece uzrasta od 3 godine i starije, adolescenata i odraslih u okviru složenih protokola u kombinaciji sa drugim citostaticima. Lečenje treba da prati važeće terapijske protokole.
Uobičajeno prihvaćene pojedinačne doze kreću se u rasponu od 20-40 mg/m² telesne površine i obično se daju jednom nedeljno.
Ako se metotreksat primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijskim režimima, doza treba da uzme u obzir i toksičnost lekova koji se primenjuju u hemioterapijskom režimu.
Veće doze treba davati parenteralno.

Pedijatrijska populacija

Metotreksat treba koristiti sa oprezom kod pedijatrijskih pacijenata. Lečenje treba da se pridržava trenutno važećih terapijskih protokola za decu. Doze se obično zasnivaju na telesnoj površini pacijenta, a terapija održavanja predstavlja dugotrajnu terapiju.

Upotreba kod dece mlađe od 3 godine se ne preporučuje jer nema dovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti za ovu populaciju (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Stariji pacijenti
Metotreksat treba koristiti sa izuzetnim oprezom kod starijih pacijenata, smanjenje doze treba razmotriti zbog smanjene funkcije jetre i bubrega, kao i nižih rezervi folata koje se javljaju sa starenjem.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije bubrega
Metotreksat treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4).
Dozu treba prilagoditi na sledeći način:

Klirens kreatinina (mL/min)	Doza
≥ 60	100% doze
30-59	50% doze
<30	metotreksat se ne sme primenjivati

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Ako se uopšte primenjuje, metotreksat treba primenjivati veoma oprezno kod pacijenata sa značajnim trenutnim ili prethodnim oštećenjem funkcije jetre, posebno ako je alkoholne etiologije. Metotreksat je kontraindikovan kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Primena kod pacijenata sa distribucijom u treći prostor (pleuralni izliv, ascites)
Budući da kod pacijenata sa distribucijom u treći prostor poluvreme eliminacije metotreksata može biti produženo 4 puta u odnosu na normalno poluvreme eliminacije, zahteva se smanjenje doze ili, u nekim slučajevima, prekid primene metotreksata (videti odeljke 5.2 i 4.4).

Posebno upozorenje

Ukoliko se prelazi sa oralne na parenteralnu primenu, može biti potrebno smanjenje doze zbog promenljive bioraspoloživosti metotreksata nakon oralne primene.

Suplementacija folnom ili folinskom kiselinom može se razmotriti u skladu sa trenutnim smernicama za lečenje.

4.3. Kontraindikacije
Metotreksat ne treba koristiti ako postoji:
- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- težak poremećaj funkcije jetre
- alkoholizam
- težak poremećaj funkcije bubrega
- prisutne krvne diskrazije, kao što su hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija,
- ozbiljne, akutne ili hronične infekcije i imunodeficijencije
- stomatitis, ulceracije u usnoj duplji i poznata aktivna gastrointestinalna ulkusna bolest
- dojenje (videti odeljak 4.6)
- istovremena vakcinacija živim vakcinama

Dodatno za neonkološke indikacije

- trudnoća (videti odeljak 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mora biti jasno naglašeno pacijentima da se u terapiji reumatoidnog artritisa, psorijaze i teškog oblika psorijaznog artritisa metotreksat sme primenjivati samo jednom nedeljno.
Lekar koji propisuje lek treba da naznači na receptu dan uzimanja leka.

Lekar koji propisuje lek treba da se uveri da pacijenti razumeju da lek Metotreksat Orion treba da uzimaju samo jednom nedeljno.

Pacijente treba uputiti o važnosti pridržavanja uzimanja leka jednom nedeljno.

Upozorenja

Istovremena primena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD lekova (antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti, npr. leflunomida) se ne preporučuje.

Pacijente koji primaju terapiju treba pratiti na odgovarajući način, kako bi se prepoznali i procenili bez odlaganja znaci mogućih toksičnih efekata ili neželjenih reakcija. Zato bi metotreksat trebalo da se daje pod nadzorom lekara ili da lek daje samo lekar koji ima znanja i iskustva u primeni antimetabolitne terapije.

Zbog rizika od teških ili čak fatalnih toksičnih reakcija, lekar treba detaljno da informiše pacijenta o rizicima (uključujući rane znake i simptome toksičnosti) i preporučenim merama bezbednosti. Pacijente treba informisati o neophodnosti da odmah obavestite lekara ako se simptomi intoksikacije pojave, kao i neophodnosti daljeg praćenja simptoma intoksikacije (uključujući i redovne laboratorijske analize).

Posebno strogo praćenje pacijenta je potrebno nakon prethodne radioterapije (naročito karlice), funkcionalnog oštećenja hematopoetskog sistema (npr. nakon prethodne radio- ili hemoterapije), poremećenog opšteg stanja, kao i u starijoj životnoj dobi i kod veoma male dece.

Doze koje su veće od 20 mg/nedeljno mogu biti udružene sa značajnim porastom toksičnosti, posebno supresije kostne srži.

Zbog odloženog izlučivanja metotreksata kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, njih treba lečiti sa posebnim oprezom i samo niskim dozama metotreksata (videti odeljak 4.2).
Metotreksat treba koristiti samo sa velikim oprezom, ako uopšte, kod pacijenata koji imaju značajno oboljenje jetre, posebno ako je ono povezano sa alkoholom (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Fertilitet
Prijavljeno je da metotreksat uzrokuje oštećenje fertiliteta, oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju kod ljudi, tokom i kratak period nakon prekida terapije, delovanjem na spermatogenezu i oogenezu tokom perioda njegove primene, a čini se da su ovi efekti reverzibilni nakon prekida terapije.

Teratogenost – Reproduktivni rizik
Metotreksat uzrokuje embriotoksičnost, abortus i fetalne malformacije kod ljudi. Zbog toga je potrebno razgovarati sa pacijentkinjama u generativnom dobu o mogućim rizicima usled uticaja leka na reprodukciju, gubitku trudnoće i kongenitalnim malformacijama (videti odeljak 4.6). U neonkološkim indikacijama, pre početka primene leka Metotreksat Orion potrebno je isključiti trudnoću. Ukoliko se leče polno zrele žene treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije metotreksatom i najmanje šest meseci nakon prestanka terapije.

Za savet o kontracepciji kod muškaraca videti odeljak 4.6.

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 B i C.

Tokom terapije (jednom nedeljno tokom prve dve nedelje, zatim na dve nedelje tokom narednog meseca; a nakon toga, u zavisnosti od broja leukocita i stabilnosti pacijenta najmanje jednom mesečno tokom sledećih šest meseci, a zatim najmanje na svaka tri meseca).
Takođe, uzeti u obzir učestalije praćenje kada se povećava doza. Posebno treba pratiti starije pacijente u kratkim vremenskim intervalima na rane znakove toksičnosti (videti odeljak 4.2).

- Pregled usne duplje i grla zbog promena na sluznici
- Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom i brojem trombocita. Supresija hematopoeze uzrokovana metotreksatom može se javiti naglo i u naizgled bezbednim dozama. Bilo kakav nagli pad broja leukocita ili trombocita zahteva trenutni prekid terapije i primenu suportivnih 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 jave ili se tokom terapije razviju bilo kakve promene funkcionalnih testova jetre ili biopsije jetre.

Privremenopovečanje koncentracije transaminaza za dva ili tri puta u odnosu na gornju referentnu vrednost prijavljen je od strane pacijenata sa učestalošću od 13-20%. Konstantne povišene koncentracije enzima jetre, i/ili smanjenja serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnot. U slučaju trajnog povećanja koncentracije enzima jetre, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.
Dijagnostika na osnovu enzima ne omogućava pouzdano predviđanje razvoja hepatotoksičnosti koje se može morfološki ustanoviti, tj. čak i u slučaju normalnih transaminaza, mogu biti prisutne hepatička fibroza koja se može samo histološki identifikovati, a ređe i ciroza jetre.

Nema dokaza koji bi podržali biopsiju jetre u cilju praćenja hepatotoksičnosti u reumatološkim indikacijama. Za pacijente sa psorijazom, potreba za biopsijom jetre pre i tokom terapije je sporna. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se utvrdilo da li serijske hemijske analize jetre ili propeptid kolagena tipa III mogu u dovoljnoj meri detektovati hepatotoksičnost. Ova procena treba da napravi razliku između pacijenata bez faktora rizika i pacijenata sa faktorima rizika kao što su prethodno ekscesivno konzumiranje alkohola, trajno povišenje koncentracije enzima jetre, oboljenja jetre u anamnezi, porodična anamneza hereditarnog oboljenja jetre, dijabetes melitus, gojaznost i prethodna ekspozicija hepatotoksičnim lekovima ili hemikalijama i produžena terapija metotreksatom.

Zbog mogućih toksičnih efekata metotreksata na jetru, ne treba uzimati dodatne hepatotoksične lekove tokom terapije metotreksatom osim ako je to zaista neophodno, a konzumiranje alkohola treba izbegavati (videti odeljke 4.3 i 4.5). Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge hepatotoksične lekove potrebno je pažljivo praćenje.

Obično je potreban povećan oprez kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom, jer se tokom terapije metotreksatom razvila ciroza jetre u izolovanim slučajevima bez povremenog povišenja koncentracije transaminaza.

- *Funkciju bubrega* treba pratiti funkcionalnim testovima za bubrege i analizom urina.
  Ako su vrednosti kreatinina u serumu povišene, treba smanjiti dozu. Ukoliko je klirens kreatinina manji od 30 mL/min, ne treba primenjivati terapiju metotreksatom.

Lečenje umereno visokim i visokim dozama metotreksata ne treba započinjati pri pH vrednostima

urina manjim od 7,0. Alkalizacija urina mora se testirati ponovljenim monitoringom pH (vrednost
veća ili jednaka 6,8) tokom najmanje prvih 24 sata nakon početaka primene metotreksata.

Respiratorni sistem:
Ispitati pacijenata o mogućim poremećajima funkcije pluća, ako je potrebno uraditi funkcionalne testove pluća.
Može nastati akutni ili hronični intersticijalni pneumonitis, često povezan sa eozinofilijom u krvi, a zabeleženi su i smrtni ishodi. Simptomi obično uključuju dispneju, kašalj (posebno suvi, neproduktivan kašalj), bol u grudnom košu i groznicu, zbog čega pacijente treba nadzirati prilikom svakog kontrolnog pregleda. Potrebno je obavestiti pacijente o riziku od pneumonitisa i savetovati im da se odmah obrate svom lekaru ako razviju uporan kašalj ili upornu dispneju.

Pored toga, pri primeni metotreksata kod reumatoloških i sa njima povezanim indikacijama zabeležena je plućna alveolarna hemoragija. Ovaj događaj takođe se može povezati sa vaskulitisom i ostalim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju potrebno je razmotriti hitna laboratorijska ispitivanja kako bi se potvrdila dijagnoza.

Primenu metotreksata treba prekinuti kod pacijenata sa simptomima poremećaja funkcije pluća i treba da se urade temeljna ispitivanja (uključujući rendgenski snimak grudnog koša) kako bi se isključili infekcija i tumori. Ako se sumnja da je bolest pluća izazvana metotreksatom treba započeti lečenje kortikosteroidima i lečenje metotreksatom ne treba ponovo započeti.

Simptomi poremećaja funkcije pluća zahtevaju brzu dijagnozu i prekid terapije metotreksatom. Bolesti pluća izazvane metotreksatom, poput pneumonitisa, mogu se javiti akutno u bilo koje vreme terapije, nisu uvek bile potpuno reverzibilne i zabeležene su u svim dozama (uključujući male doze od 7,5 mg/nedeljno).

Tokom terapije metotreksatom, može doći do oportunističke infekcije, uključujući pneumocistis carinii pneumonije, koja može imati i smrtni ishod. Ako pacijent ima plućne simptome, treba uzeti u obzir mogućnost pneumocistis carinii pneumonije.

Poseban oprez potreban je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom pluća.

Poseban oprez je neophodan u prisustvu inaktivne, hronične infekcije (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C) zbog moguće aktivacije bolesti.

Oštećenje funkcije bubrega i pacijenti sa rizikom od oštećenja funkcije bubrega

• S obzirom na to da se metotreksat eliminiše uglavnom putem bubrega, povišene koncentracije metotreksata se mogu očekivati u slučaju oštećenja funkcije bubrega, koja može dovesti do teških neželjenih reakcija.
Učestalije praćenje je neophodno u situacijama kada funkcija bubrega može biti oštećena (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 dovedu do hematopoetskih poremećaja (videti odeljak 4.5).

Ukoliko su prisutni faktori rizika, kao što su – čak i granično – oštećenje bubrežne funkcije, istovremena pimena NSAIL se ne preporučuje. Dehidracija takođe može da potencira toksičnost metotreksata (videti praćenje funkcije bubrega).

- Metotreksat, zbog svog efekta na imunski sistem, može smanjiti odgovor na vakcinaciju i uticati na rezultate imunskih testova. Ne sme se sprovoditi istovremena vakcinacija živim vakcinama.

- Kod primene metotreksata u niskoj dozi sporadično je prijavljena pojava malignih limfoma, i u tom slučaju treba obustaviti terapiju metotreksatom. Ukoliko se limfom ne povuče spontano, treba

započeti citotoksičnu terapiju.

- 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. Pre započinjanja terapije metotreksatom potrebno je drenirati pleuralni izliv i ascites.

- Stanja koja dovode do dehidratacije 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.

Važno je identifikovati pacijente sa mogućim povećanim vrednostima mateotreksata u roku od 48 sati od primene terapije, jer u suprotnom toksičnost metotreksata može biti ireverzibilna.

- Dijareja i ulcerativni stomatitis mogu biti toksični efekti i zahtevaju prekid terapije, u suprotnom može doći do hemoragijskog enteritisa i smrti usled intestinalne perforacije. Ako se javi hematemeza, crna stolica ili krv u stolici, terapija se mora prekinuti.
- Suplementacija folnom kiselinom - Ukoliko dođe do akutne toksičnosti metotreksatom, pacijentima može biti potrebno lečenje folinskom kiselinom. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom ili psorijazom, folna kiselina ili suplementacija folinskom kiselinom mogu smanjiti toksičnost metotreksata, kao što su gastrointestinalni simptomi, stomatitis, alopecija i povišeni enzimi jetre. Preporučuje se provera koncentracije vitamina B12 pre početka suplementacije folnom kiselinom, posebno kod odraslih starijih od 50 godina, jer unos folne kiseline može prikriti nedostatak vitamina B12.
- Vitaminski preparati ili ostali proizvodi koji sadrže folnu kiselinu, folinsku kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti efikasnost metotreksata.
- Fotosenzitivnost koja se manifestuje preteranom reakcijom na opekotine od sunca primećena je kod nekih osoba koje uzimaju metotreksat (videti odeljak 4.8). Izlaganje intenzivnoj sunčevoj svetlosti ili UV zracima treba izbegavati, osim ako nije medicinski indikovano. Pacijenti treba da koriste odgovarajuću zaštitu od sunca kako bi se zaštitili od intenzivne sunčeve svetlosti.
- Dermatitis uzrokovan zračenjem i opekotine se mogu ponovo javiti tokom terapije metotreksatom („recall“ reakcija). Psorijatične lezije se mogu pogoršati tokom UV-zračenja i istovremene primene metotreksata.
- Teške, povremeno fatalne, dermatološke reakcije, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lajelov sindrom) ili Stivens-Džonsonov sindrom, prijavljene su nakon jedne ili višestrukih doza metotreksata.

Encefalopatija/leukoencefalopatija su prijavljeni kod onkoloških pacijenata koji su dobijali metotreksat i ne može se isključiti mogućnost pojave kod neonkoloških pacijenata koji su na terapiji metotreksatom.
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) - Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) su prijavljeni kod pacijenata koji primaju metotreksat, uglavnom u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim lekovima. PML može biti fatalna i treba je uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosupresovanih pacijenata sa novonastalim ili pogoršanim neurološkim simptomima.

Metotreksat Orion tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim hereditarnim problemom sa intolerancijom na galaktozu, laktoza deficijencija ili malapsorpciju glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Hepatotoksični lekovi
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)
Zbog potencijalno toksičnog dejstva na jetru, dodatni hepatotoksični lekovi ne smeju se uzimati tokom lečenja metotreksatom. Ako se istovremena primena ne može izbeći, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma toksičnosti jetre, uključujući pažljivije praćenje enzima jetre. Konzumiranje alkohola treba izbegavati ili svesti na minimum (videti odeljak 4.4).

Potencijalno hepatotoksični agensi uključuju npr. retinoide (npr. acitretin, etrenitat), azatioprin i leflunomid.

Hematotoksični lekovi

Hematotoksični lekovi ne smeju se uzimati tokom lečenja metotreksatom. Ako se istovremena primena ne može izbeći, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hematotoksičnosti, uključujući pažljivo praćenje krvne slike i trombocita (videti odeljak 4.4).
Primena dodatnih hematotoksičnih lekova povećava verovatnoću teških hematotoksičnih neželjenih reakcija metotreksata. Istovremena primena metamizola i metotreksata može povećati hematotoksični efekat metotreksata, posebno kod starijih pacijenata. Zbog toga istovremenu primenu treba izbegavati. Istovremena primena sa leflunomidom povećava rizik od pancitopenije.
U slučaju (prethodne) terapije lekovima koji mogu imati neželjene reakcije na koštanu srž (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, hloramfenikol, pirimetamin) treba obratiti pažnju na mogućnost izraženog poremećaja hematopoeze. Prijavljeno je da istovremena primena antagonista folne kiseline kao što je trimetoprim/sulfametoksazol u retkim slučajevima izaziva akutnu megaloblastičnu pancitopeniju.

Lekovi koji utiču na koncentraciju folata i vitaminski proizvodi koji sadrže folnu kiselinu

Istovremena primena lekova, koji izazivaju nedostatak folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol) može dovesti do povećane toksičnosti metotreksata. Stoga se preporučuje poseban oprez u prisustvu postojećeg nedostatka folne kiseline.
Upotreba azot-oksida pojačava efekat metotreksata na metabolizam folata, što dovodi do povećane toksičnosti kao što su teška, nepredvidiva mijelosupresija i stomatitis, a u slučaju intratekalne primene i povećane teške, nepredvidive neurotoksičnosti. Iako se ovaj efekat može smanjiti primenom kalcijum-folinata, istovremenu upotrebu azot-oksida i metotreksata treba izbegavati.
Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može izazvati povećanje efikasnosti metotreksata i kao rezultat toga više neželjenih efekata usled inhibicije sinteze folne kiseline pomoću sulfasalazina, takvi neželjeni efekti su primećeni samo u retkim pojedinačnim slučajevima u nekoliko studija.
Vitaminski preparati ili drugi proizvodi koji sadrže folnu kiselinu, folinsku kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti efikasnost metotreksata (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin

Ciklosporin može pojačati efikasnost i toksičnost metotreksata. Postoji rizik od prekomerne imunosupresije sa rizikom od limfoproliferacije kada se koristi ova kombinacija.

Farmakokinetičke reakcije

Interakcije koje mogu povećati koncentraciju metotreksata

Često praćenje pacijenta je neophodno, posebno ako se visoke doze metotreksata primenjuju istovremeno sa lekovima koji smanjuju vezivanje metotreksata za proteine, eliminaciju metotreksata ili izazivaju oštećenje bubrega. Ako se istovremena upotreba ne može izbeći, razmotriti prilagođavanje doze metotreksata. Praćenje koncentracije metotreksata u serumu može biti korisno.

Probenecid, slabe organske kiseline kao što su diuretici petlje i pirazoli (fenilbutazon) mogu smanjiti eliminaciju metotreksata, a može se pretpostaviti da veće serumske koncentracije izazivaju veću hematološku toksičnost.

Metotreksat se vezuje za proteine plazme, a određeni lekovi kao što su oralni hipoglikemici, tiazidni diuretici, sulfonamidi, fenitoin, barbiturati, trankilizeri, oralni kontraceptivi, derivati amidopirina, doksorubicin, para-aminobenzoeva kiselina, neki antibiotici kao što su penicilini (npr. amoksicilin), tetraciklini, hloramfenikol smanjuju ovo vezivanje, što može dovesti do povećane toksičnosti kada se koriste istovremeno.

Takođe postoji mogućnost povećane toksičnosti kada se kombinuju niske doze metotreksata i nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili salicilati. NSAIL mogu izazvati oštećenje bubrega.

Prijavljeno je da istovremena primena levetiracetama i metotreksata smanjuje klirens metotreksata, što dovodi do povećane/produžene koncentracije metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih koncentracija. Koncentraciju metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji se istovremeno leče sa ova dva leka.

Istovremena primena inhibitora protonske pumpe poput omeprazola ili pantoprazola može dovesti do interakcija. Istovremena primena metotreksata i omeprazola dovela je do odloženog izlučivanja metotreksata putem bubrega. U kombinaciji sa pantoprazolom, u jednom slučaju je prijavljena inhibirana bubrežna eliminacija metabolita 7-hidroksimetotreksata sa mijalgijom i drhtavicom.

Penicilini (npr. amoksicilin), glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin i cefalotin mogu, u pojedinačnim slučajevima, smanjiti renalni klirens metotreksata, tako da se mogu izazvati povišene serumske koncentracije metotreksata sa istovremenom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.

Primena prokarbazina tokom terapije visokim dozama metotreksata povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega. Odloženi klirens metotreksata takođe treba uzeti u obzir u kombinaciji sa drugim citostatičnim lekovima.

Interakcije koje mogu smanjiti koncentraciju metotreksata

Istovremena upotreba antikonvulziva koji indukuju enzime (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) može smanjiti izloženost metotreksatu i oslabiti njegov terapeutski efekat. Ako se koriste istovremeno, treba razmotriti prilagođavanje doze metotreksata. Praćenje koncentracije metotreksata u serumu može biti korisno.

Holestiramin može povećati nerenalnu eliminaciju metotreksata prekidanjem enterohepatične cirkulacije. Ako se primena holestiramina ne može izbeći, doze holestiramina i metotreksata treba razdvojiti koliko god je to moguće.

Oralni antibiotici poput tetraciklina, hloramfenikola i antibiotika širokog spektra koji se ne resorbuju mogu ometati enterohepatičnu cirkulaciju inhibicijom crevne flore ili suzbijanjem metabolizma bakterija.

Uticaj metotreksata na druge lekove

Metotreksat dovodi do porasta koncentracije merkaptopurina u plazmi. Zbog toga kombinacija ova dva leka može zahtevati prilagođavanje doze.

Treba biti svestan farmakokinetičkih interakcija između metotreksata i 5-fluorouracila (povećan t½ 5-fluorouracila). Ako je istovremena primena neophodna, pacijenta treba pratiti zbog toksičnosti 5-fluorouracila i po potrebi razmotriti prilagođavanje doze.

Teofilin i kofein

Prekomernu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kafa, bezalkoholna pića koja sadrže kofein, crni čaj) treba izbegavati tokom terapije metotreksatom, jer efikasnost metotreksata može biti smanjena zbog moguće interakcije između metotreksata i metilksantina na adenozinskim receptorima.
Metotreksat može smanjiti klirens teofilina; nivoe teofilina treba pratiti kada se koristi istovremeno sa metotreksatom.

Rizik od infekcije i vakcinacija

Vakcinacija živom vakcinom kod pacijenata koji primaju hemoterapijske lekove može dovesti do teških i smrtonosnih infekcija (videti odeljak 4.3). Zbog mogućeg dejstva na imunski sistem, metotreksat može

davati lažne rezultate vakcinacije i testova (imunološke procedure za beleženje imunološke reakcije). Tokom terapije metotreksatom, istovremena vakcinacija živim vakcinama se ne sme sprovoditi (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Posebno u slučaju ortopedske hirurgije gde je podložnost infekcijama visoka, kombinacija metotreksata sa imunomodulatornim lekovima mora se koristiti sa oprezom.

Radioterapija

Radioterapija tokom upotrebe metotreksata može povećati rizik od nekroze mekog tkiva ili kostiju (videti odeljak 4.8).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod žena

Žene ne smeju ostati u drugom stanju tokom terapije metotreksatom, i treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije metotreksatom i najmanje 6 meseci nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.4). Pre započinjanja terapije, žene u reproduktivnom periodu moraju biti obaveštene o riziku od malformacija koji je povezan sa terapijom metotreksatom, a trudnoća se mora sa sigurnošću isključiti, preduzimanjem odgovarajućih mera, npr. test trudnoće. Tokom terapije test trudnoće treba ponoviti, ukoliko je klinički potrebno (npr. nakon razmaka u primeni kontracepcije). Pacijentkinje u reproduktivnom periodu moraju se posavetovati o sprečavanju trudnoće i planiranju.

Kontracepcija kod muškaraca
Nije poznato da li je metotreksat prisutan u spermatozoidima. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je metotreksat genotoksičan, tako da se rizik od genotoksičnog dejstva na ćelije sperme ne može u potpunosti isključiti. Ograničeno kliničko iskustvo ne ukazuje na povećan rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca niskoj dozi metotreksata (nižoj od 30 mg nedeljno). Za više doze nema dovoljno podataka da bi se procenili rizici od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca.

Kao mera opreza, polno aktivnim pacijentima ili njihovim partnerkama se preporučuje upotreba efikasne kontracepcije tokom lečenja pacijenta i najmanje 3 meseca nakon prestanka primene metotreksata. Muškarci ne smeju da doniraju spermu tokom lečenja i 3 meseca nakon prestanka primene metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindikovan tokom trudnoće u neonkološkim indikacijama (videti odeljak 4.3).
Ako dođe do trudnoće tokom terapije metotreksatom i do šest meseci nakon toga, potrebno je dati medicinski savet o riziku pojave štetnog dejstva na dete povezanim sa terapijom, a treba uraditi preglede ultrazvukom kako bi se potvrdio normalan razvoj fetusa.
U ispitivanjima na životinjama, metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, naročito tokom prvog trimestra (videti odeljak 5.3). Pokazano je da metotreksat ima teratogeni efekat kod ljudi; prijavljeno je da uzrokuje smrt fetusa, pobačaje i/ili kongenitalne anomalije (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, centralnog nervnog sistema ili vezane za ekstremitete).

Metotreksat kod ljudi ima jako teratogeno delovanje, uz povećan rizik od spontanih pobačaja, zastoja u intrauterinom rastu i kongenitalnih malformacija u slučaju izloženosti tokom trudnoće.

- Spontani pobačaji zabeleženi su u 42,5% trudnica izloženih lečenju niskom dozom metotreksata (nižoj od 30 mg/nedeljno), u poređenju sa zabeleženom stopom od 22,5% kod pacijentkinja sa istom bolešću, ali lečenih drugim lekovima umesto metotreksata.

- Veliki urođeni defekti nastali kod 6,6% živorođene dece žena izloženih lečenju niskom dozom metotreksata (nižom od 30 mg/nedeljno) tokom trudnoće, u poređenju sa približno 4% živorođene dece kod pacijentkinja sa istom bolešću, ali lečenih drugim lekovima umesto metotreksata.

Dostupni podaci o izloženosti metotreksatu tokom trudnoće u dozi višoj od 30 mg nedeljno su nedovoljni, ali očekuju se više stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija, posebno pri primeni doza koje se uobičajeno koriste u onkološkim indikacijama.

Kada se primena metotreksata prekine pre začeća, prijavljene su normalne trudnoće.

Kada se primenjuje u onkološkim indikacijama, metotreksat ne treba da se uzima tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra trudnoće. U svakom pojedinačnom slučaju mora se proceniti odnos koristi terapije u odnosu na rizik za fetus. Ukoliko se lek koristi tokom trudnoće, ili pacijentkinja ostane u drugom stanju dok uzima metotreksat, pacijenkinju treba informisati o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

S obzirom da metotreksat prolazi u majčino mleko i može uzrokovati toksičnost kod odojčadi, terapija je kontraindikovana tokom perioda laktacije (videti odeljak 4.3). Ako primena leka tokom dojenja postane neophodna, dojenje treba prekinuti pre terapije.

Plodnost

Metotreksat utiče na spermatogenezu i oogenezu i može smanjiti plodnost. Prijavljeno je da metotreksat uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju kod ljudi. Smatra se da su u najvećem broju slučajeva ta dejstva reverzibilna nakon prestanka terapije. U onkološkim indikacijama, žene koje planiraju 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, jer pri većim dozama metotreksat može biti genotoksičan (videti odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Simptomi CNS-a, kao što su umor i konfuzija mogu da se jave tokom terapije. Metotreksat ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost i ozbiljnost neželjenih dejstava zavise od primenjene doze, učestalosti i načina primene, kao i dužine trajanja izlaganja.
Mijelosupresija i mukozitis su dominantni toksični efekti metotreksata koji ograničavaju dozu. Ozbiljnost ovih reakcija zavisi od doze, načina i trajanja primene metotreksata. Mukozitis se generalno javlja oko 3 do 7 dana nakon primene metotreksata, leukopenija i trombocitopenija se javljaju nekoliko dana kasnije. Kod pacijenata sa neoštećenim mehanizmima eliminacije, mijelosupresija i mukozitis su generalno reverzibilni u roku od 14 do 28 dana.
Najozbiljnije neželjene reakcije metotreksata uključuju supresiju koštane srži, plućnu toksičnost, hepatotoksičnost, bubrežnu toksičnost, neurotoksičnost, tromboembolijske događaje, anafilaktički šok i Stivens-Džonsonov sindrom.
Najčešće primećene (veoma česte) neželjene reakcije metotreksata uključuju gastrointestinalne poremećaje (npr. stomatitis, dispepsija, bol u stomaku, mučnina, gubitak apetita) i abnormalne testove funkcije jetre (npr. povećana alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), bilirubin, alkalna fosfataza). Druge česte (česte) neželjene reakcije su leukopenija, anemija, trombocitopenija, glavobolja, umor, pospanost, upala pluća, intersticijalni alveolitis/pneumonitis često povezan sa eozinofilijom, oralni čirevi, dijareja, egzantem, eritem i svrab.
Učestalost i ozbiljnost neželjenih dejstava zavise od primenjene doze i učestalosti primene. Međutim, s obzirom da se teške neželjene reakcije mogu javiti pri nižim dozama, neophodno je da lekari prate redovno pacijenta u kratkim vremenskim intervalima (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost u ovoj tabeli se definiše prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	**Veoma često**	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije		Infekcije	Oportunističke infekcije	Herpes zoster sepsa reaktivacija neaktivne hronične infekcije	*Pneumocystis jiroveci* pneumonija	Sepsa sa smrtnim ishodom
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Limfomi[1]			
Kardiološki poremećaji				Perikarditis perikardni izliv, perikardna tamponada		
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija trombocitopenija, anemija	Depresija koštane srži pancitopenija, agranulocitoza, poremećaji hematopoeze	Megaloblastna anemija	Hipogamaglobulinemija, aplastična anemija, limfoproliferativne bolesti, neutropenija, limfadenopatija	Eozinofilija
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaktičke reakcije, alergijske reakcije, anafilaktički šok		Imunosupresija	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Dijabetes melitus			
Psihijatrijski poremećaji			Depresija konfuzija	Promene raspoloženja	Nesanica	

Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja vrtoglavica zamor pospanost	Konvulzije vertigo	Hemipareza pareza	Cerebralni edem akutni aseptični meningitis sa meningizmom (paraliza, povraćanje) iritacija dizartrija afazija letargija prolazna suptilna kognitivna disfunkcija neuobičajene kranijalne senzacije bol mišićna astenija parestezija /hipoestezija poremećaj čula ukusa (metalni ukus)	Encefalopatija /Leukoencefalopatija
Poremećaji oka				Teški vizuelni poremećaji	Konjunktivitis, oštećenje vida retinopatija	
Vaskularni poremećaji			Krvarenje iz nosa	Hipotenzija tromboembolijski događaji	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Interstinalni alveolitis/ pneumonitis (može biti fatalan)	Interstinalna fibroza	Respiratorna paraliza dispneja faringitis[2] bronhijalna astma	Hronična intersticijalna opstruktivna bolest pluća pleuritis suvi kašalj pleuralni izliv	Alveolitis plućna alveolarna hemoragija[3]

Gastrointestinalni poremećaji[4]	Stomatitis anoreksija mučnina povraćanje dispepsija bol u stomaku	Oralni ulkusi dijareja	Gastrointestinalne ulceracije i krvarenje	Pankreatitis gingivitis enteritis melena	Toksični megakolon hematemeza	
Hepatobilijarni poremećaji	Porast enzima jetre (ALT, AST) porast alkalne fosfataze i bilirubina		Nastanak masne jetre, fibroze i ciroze (javlja se često uprkos redovnom praćenju, normalim vrednostima enzima jetre); pad serumskih albumina	Akutni hepatitis i hepato-toksičnost	Reaktivacija hroničnog hepatitisa, insuficijencija jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Egzantem, osip eritem, svrab alopecija	Alergijski vaskulitis *Stevens-Johansonov* sindrom toksična epidermalna nekroliza povećanje reumatoidnih nodula povećana pigmentacija kože otežano zarastanje rana reakcije fotosenzitivnosti	Pojačana pigmentacija noktiju oniholiza akne petehije ekhimoze urtikarija eritema multiforme bolno oštećenje psoriatične lezije ulceracija kože	Akutna paronihija, furunkuloza, telangiektazije, hidradenitis, ekhimoze	Eksfolijacija kože / eksfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Artralgija, mijalgija, osteoporoza	Stres fraktura		Osteonekroza vilice (kao posledica limfoproliferativnih poremećaja)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Poremećeno mokrenje, upala i ulceracija mokraćne bešike (moguće sa hematurijom) bubrežna insuficijencija nefropatija	Oligurija anurija poremećaji elektrolita	Disurija azotemija cistitis hematurija proteinurija	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Jeza		Groznica	Astenija edem
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Inflamacija i ulceracija vagine	Impotencija menstrualni poremećaji	Gubitak libida, formiranje defektnih oocita ili spermatozoida prolazna oligospermija, neplodnost vaginalni sekret vaginalno krvarenje ginekomastija	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije						Povećan rizik od toksičnih reakcija (nekroza mekih tkiva, osteonekroza) tokom radioterapije psorijatične lezije mogu se pogoršati od istovremene izloženosti metotreksatu i ultravioletnom zračenju.

[1] Mogu biti reverzibilne (videti odeljak 4.4)
[2] Videti odeljak 4.4
[3] Prijavljeno je za metotreksat koji se koristi u reumatološkim i srodnim indikacijama.
[4] Teške gastrointestinalne neželjene reakcije često zahtevaju smanjenje doze. Ulcerozni stomatitis i dijareja zahtevaju prekid terapije metotreksatom zbog rizika od ulceroznog enteritisa i fatalne perforacije creva.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

4.9. Predoziranje

a) Simptomi predoziranja

Toksičnost metotreksata uglavnom utiče na hematopoetski i gastrointetsinalni sistem. Simptomi uključuju leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju, depresiju koštane srži, mukozitis, stomatitis, ulceracije u ustima, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalne hemoragije. Neki pacijenti ne pokazuju znake predoziranja.

Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom usled sepse, septičkog šoka, bubrežne insuficijencije i aplastične anemije.

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

b) Terapija predoziranja

Kalcijum-folinat je specifični antidot koji neutrališe toksična neželjena dejstva metotreksata.

U slučaju nenamernog predoziranja doze kalcijum-folinata koje su iste ili veće od primenjene doze metotreksata treba primeniti intravenski ili intramuskularno u roku od 1 sata. Praćenje koncentracije metotreksata u serumu je relevantno za određivanje prave doze kalcijum-folinata i trajanja terapije.

U slučaju masivnog predoziranja, hidratacija i alkalizacija urina može biti potrebna da bi se izbegle precipitacije metotreksata i/ili njegovih metabolita u renalnim tubulama. Niti hemodijaliza, a ni peritonealna dijaliza ne dovode do poboljšanja eliminacije metotreksata. Efikasan klirens metotreksata je prijavljen kod akutne, intermitentne hemodijalize primenom visoko-protočnih dijalizera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX03

Metotreksat (4-amino-10-metilfolna kiselina) je antagonist folne kiseline koji inhibira smanjenje folne kiseline, što dovodi do smanjene ćelijske proliferacije. Metotreksat ulazi u ćeliju putem aktivnog mehanizma transporta redukovanih folata. Kao rezultat poliglutamilacije metotreksata izazvane enzimom folilpoliglutamat sintetazom, trajanje citotoksičnog efekta leka u ćeliji se povećava. Metotreksat je fazno specifična supstanca čiji je glavni efekat usmeren na S-fazu ćelijske mitoze. Generalno najefikasnije deluje na tkiva sa aktivnom proliferacijom, kao što su maligne ćelije, koštana srž, ćelije fetusa, epitel kože, oralna i crevna sluzokoža, kao i ćelije bešike. Pošto je proliferacija malignih ćelija brža od većine normalnih ćelija, metotreksat može usporiti proliferaciju malignih ćelija bez i ireverzibilnog oštećenja normalnih- tkiva.
Kalcijum-folinat je folinska kiselina koja se koristi za zaštitu normalnih ćelija od toksičnih efekata metotreksata. Kalcijum-folinat ulazi u ćeliju specifičnim transportnim mehanizmom, u ćeliji se pretvara u aktivne folate i poništava inhibiciju sinteze prekursora DNK i RNK.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Efekat oralno primenjenog metotreksata zavisi od veličine doze. Maksimalne koncentracije u serumu se postižu u roku od 1-2 sata. Generalno, doze metotreksata od 30 mg/m^2 ili manje se brzo i potpuno resorbuju. Bioraspoloživost oralno primenjenog metotreksata je visoka (80–100%) pri dozama od 30 mg/m^2 ili manjim. Pri dozama iznad 30 mg/m^2 resorpcija postaje nelinearna, a resorpcija pri dozama koje prelaze 80 mg/m^2 je nepotpuna.

Distribucija
Približno 50% metotreksata se vezuje za proteine plazme. Nakon distribucije u telesna tkiva, visoke koncentracije u obliku poliglutamata se nalaze u jetri, bubrezima i slezini, gde se mogu održavati nedeljama ili mesecima. Kada se primenjuje u malim dozama, metotreksat prelazi u likvor u minimalnim količinama.

Biotransformacija
Oko 10% primenjenog metotreksata se metaboliše intrahepatički. Glavni metabolit je 7-hidroksimetotreksat.

Eliminacija
Lek se izlučuje, uglavnom u neizmenjenom obliku, primarno preko bubrega glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalni tubulima.
U proseku 5-20% metotreksata i 1-5% 7-hidroksimetotreksata se eliminiše putem žuči. Postoji izraženi enterohepatički protok krvi.
Prosečno terminalno poluvreme eliminacije je 6-7 sati i pokazuje značajne razlike (3-17 sati). Poluvreme eliminacije može biti produženo do 4 puta kod pacijenata sa trećim prostorom (pleuralni izliv, ascites).

Specijalne populacije
U slučaju renalne insuficijencije, dolazi do značajnog odlaganja eliminacije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije hronične toksičnosti na miševima, pacovima i psima pokazale su toksične efekte u vidu gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti. Studije na životinjama pokazuju da metotreksat utiče negativno na plodnost i da je embrio- i fetotoksičan. Teratogeni efekti su uočeni kod četiri životinjske vrste (pacovi, miševi, zečevi, mačke). Kod rezus majmuna, nisu se pojavile malformacije. Metotreksat ima mutageni efekati *in vitro* i *in vivo*. Postoje dokazi da metotreksat izaziva hromozomske aberacije u životinjskim ćelijama i u ljudskim ćelijama koštane srži, ali klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen. Studije karcinogenosti kod glodara ne ukazuju na povećanu učestalost tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Treba primeniti odgovarajuće procedure za bezbedno rukovanje citotoksičnim agensima. Svako ko rukuje metotreksatom treba da opere ruke pre i posle primene doze. Rukavice za jednokratnu upotrebu treba koristiti prilikom rukovanja tabletama metotreksata. Trudnice, žene koje planiraju trudnoću ili doje treba da izbegavaju rukovanje tabletama metotreksata, ako je moguće.
Kontakt sa kožom ili sluzokožom mora se izbegavati. Ako metotreksat dođe u kontakt sa kožom ili sluzokožom, treba ga odmah i temeljno oprati sapunom i vodom.
Roditelje, negovatelje i pacijente treba savetovati da metotreksat drže van domašaja dece, po mogućstvu u zaključanom ormaru.
Slučajno gutanje može biti smrtonosno za decu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOHEM-3, D.O.O., Trstenjakova 9, Beograd - Rakovica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:

Metotreksat Orion, tablete, 30x (2,5mg):000461546 2023
Metotreksat Orion, tablete, 30x (10mg): 000461547 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.01.2026

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.