

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Methotrexat Ebewe®, 2,5 mg, tablete

INN: metotreksat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg metotreksata.
Pomoćne supstance: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Methotrexat Ebewe se primenjuje u terapiji sledećih stanja:

- *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 postigne 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.

4.2. Doziranje i način primene

Važno upozorenje koje se odnosi na doziranje metotreksata:

Metotreksat se u terapiji reumatoidnog artritisa i psorijaze 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.

- Lekar koji Vam je propisao lek može odrediti koji dan u nedelji će pacijent uzimati lek.

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: Preporučena početna pojedinačna doza treba da iznosi jednokratno 7,5 mg jednom nedeljno, ili alternativno planirana nedeljna doza može biti primenjena tri puta u podeljenim dozama u toku 24 sata, sa razmacima od po 12 sati, sa povećanjem od 2,5 mg nedeljno.

Reumatoidni artritis: Početna doza od 7,5 mg (10 mg) jednom nedeljno koja se daje kao pojedinačna doza, sa povećanjem od 5 mg svakog meseca do maksimalnog nivoa podnošljivosti koji ne sme da pređe 25 (30) mg/nedeljno, parenteralna primena bi trebalo da se razmotri u slučajevima neadekvatnog kliničkog odgovora ili netolerancije na lek.

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 kao što je gore navedeno.

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 4.4).

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

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 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. Ako je bilirubin >5 mg/dL (85,5 μmol/L), primena metotreksata je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

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 [bilirubin >5 mg/dL (85,5 mikromola/L)]
- zloupotreba alkohola
- težak poremećaj funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min ili vrednosti serumskog kreatinina iznad 2 mg/dL (videti takođe odeljke 4.2 i 4.4),
- prisutne krvne diskrazije, kao što su hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija,
- imunodeficijencija
- ozbiljne, akutne ili hronične infekcije, kao što su tuberkuloza i hiv
- stomatitis, ulceracije u usnoj duplji i poznata aktivna gastrointestinalna ulkusna bolest

- trudnoća, dojenje (videti odeljak 4.6)
- istovremena vakcinacije živim vakcinama

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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 Methotrexat Ebewe (metotreksat) treba da uzimaju samo jednom nedeljno.

Pacijente treba uputiti o važnosti pridržavanja uzimanja leka jednom nedeljno.

Pacijente koje primaju terapiju treba pratiti na odgovarajući način, kako bi se prepoznali i procenili bez odlaganja znaci mogućih toksičnih efekata ili neželjenih reakcija. Stoga bi metotreksat trebalo da se daje pod nadzorom lekara ili da lek daje sam 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).

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

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 – Reproductivni 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 ne-onkološkim indikacijama, pre početka primene leka Methotrexat Ebewe 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.

Toksične reakcije na koži: Zbog rizika od fototoksičnosti, pacijent mora da izbegava sunčevu svetlost i solarijum. Dermatitis izazvan radijacijom i opekotine od sunca se mogu ponovo pojaviti tokom terapije metotreksatom (tzv. „recall“ reakcija). Psorijatične lezije se mogu pogoršati tokom UV-zračenja i istovremene primene metoreksata.

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 (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 pregledati starije pacijente u kratkim vremenskim intervalima na rane znakove toksičnosti.

- 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 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. Tokom duže terapije metotreksatom, treba vršiti biopsije koštane srži.
- *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. Ove promene bi trebalo da se vrate na normalu tokom dve nedelje, nakon čega se terapija može ponovo započeti, po odluci lekara.

Privremeni porast transaminaza dva ili tri puta u odnosu na gornju referentnu vrednost prijavljen je od strane pacijenata sa učestalošću od 13-20%. Konstantne anomalije enzima jetre, i/ili smanjenja serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnost. 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 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 ili kumulativne doze od 1,5 g ili više.

U slučaju trajnog porasta vrednosti jetrenih enzima, 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 4.5). 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.

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

- *Funkcionisanje bubrega* treba pratiti funkcionalnim testovima za bubrege i analizom urina.
- Ako su vrednosti kreatinina u serumu povišene, treba smanjiti dozu. Ukoliko su vrednosti kreatinina u serumu iznad 2 mg/dL, ne treba primenjivati terapiju metotreksatom.
- S obzirom da se metotreksat eliminiše uglavnom putem bubrega, povišene koncentracije metotreksata se mogu očekivati u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, koja može dovesti do teških neželjenih reakcija. Visoke doze metotreksat mogu uzrokovati precipitaciju metotreksata ili njegovih metabolita u renalnim tubulima i time dodatno povećati rizik od oštećenja bubrega. Prilikom primene visokih doza metotreksata, preporučuje se da se spreči precipitacija alkalizacijom urina kako bi se obezbedila obilna diureza.

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.. Dehidracija može takođe da pojača toksičnost metotreksata.

Ukoliko su prisutni faktori rizika, kao što su – čak i granično – oštećenje bubrežne funkcije, istovremena primena nesteroidnih antiflogistika se ne preporučuje. Dehidracija takođe može da potencira toksičnost 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 dispneu, 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 dispneu.

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.

Bolesti pluća izazvane metotreksatom nisu uvek bile u potpunosti reverzibilne.

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 plućnom funkcijom.

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

- 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 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.

Važno identifikovati pacijente sa mogućim povećanim vrednostima metotreksata 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.
- Vitaminski preparati ili ostali produkti koji sadrže folnu kiselinu, folinsku kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti efikasnost metotreksata.
- 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 4.2).
- 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.

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.

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

Pre primene leka Methotrexat Ebewe potrebno je isključiti trudnoću.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

U eksperimentima na životinjama **nestreoidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)** uključujući salicilnu kiselinu uzrokovali su smanjenje tubularne sekrecije metotreksata, a time i povećanje njegovog toksičnog dejstva. Međutim, u kliničkim studijama, gde su NSAIL i salicilna kiselina davane istovremeno kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, nije uočen porast neželjenih reakcija. Terapija reumatoidnog artritisa ovim lekovima se može nastaviti tokom terapije sa niskim dozama metotreksata, ali samo pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Hepatotoksični/hematotoksični lekovi i alkohol

Hepatotoksičnost može biti povećana tokom redovne **konzumacije alkohola** ili dodatne primene **hepatotoksičnih lekova**. Pacijente koji uzimaju potencijalno hepatotoksične i hematotoksične lekove tokom terapije metotreksatom (npr. **leflunomid, azatioprin, sulfasalazin i retinoide**) treba pažljivo pratiti, zbog mogućnosti porasta hepatotoksičnosti.

Potrebno je izbegavati konzumiranje **alkohola** tokom terapije metotreksatom.

Primena dodatnog hematotoksičnog leka (npr. metamizol) povećava mogućnost za pojavu teških hematotoksičnih efekata metotreksata.

Interakcije usled farmakokinetičkim parametrima

Imajte na umu farmakokinetičke interakcije između metotreksata, **antikonvulzivnih lekova** (smanjuju vrednosti metotreksata u krvi) i **5-fluorouracila** (povećavaju $t_{1/2}$ 5-fluorouracila).

Salicilati, fenilbutazon, fenitoin, barbiturati, tranquilizeri, oralni kontraceptivi, tetraciklini, derivati aminopirina, sulfonamidi kao i p-aminobenzoeva kiselina, istiskuju metotreksat sa mesta vezivanja za serumske albumine, čime se povećava njegova bioraspoloživost (indirektni porast doze).

Probenecid i slabe organske kiseline mogu takođe smanjiti tubularnu sekreciju metotreksata i time, takođe, mogu uzrokovati indirektno povećanje doze.

Antibiotici, kao što su penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin i cefalotin mogu smanjiti renalni klirens metotreksata u pojedinačnim slučajevima, tako da se ove povišene koncentracije metotreksata u serumu mogu javiti sa istovremenom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.

Oralni antibiotici

Oralni antibiotici kao što su **tetraciklini, hloramfenikol i antibiotici širokog spektra koji se ne resorbuju** mogu smanjiti intestinalnu resorpciju metotreksata ili uticati na enterohepatičku cirkulaciju inhibicijom intestinalne flore ili time što suprimiraju metabolizam bakterija.

Lekovi koji deluju na koštanu srž

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

Folna kiselina

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**, koji sadrže folnu kiselinu ili njene derivate, može smanjiti efikasnost metotreksata.

Antireumatski lekovi

Povećanje toksičnosti metotreksata se generalno ne očekuje kada se metotreksat istovremeno primenjuje sa ostalim **antireumaticima** (npr. preparati zlata, penicilamin, hidrohlorokvin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin)

Inhibitori protonske pumpe

Istovremena primena **inhibitora protonske pumpe** kao što su **omeprazol ili pantoprazol** može dovesti do interakcija: Istovremena primena metotreksata i omeprazola dovela je do odlaganja eliminacije metotreksata putem bubrega. U kombinaciji sa pantoprazolom, u jednom slučaju je prijavljena inhibicija eliminacije 7-hidroksimetotreksat metabolita putem bubrega, sa mijalgijom i drhtavicom.

Iako kombinacija metotreksata i **sulfasalazina** može povećati efikasnost metotreksata i time uzrokovati porast neželjenih efekata usled inhibicije sinteze folne kiseline uzrokovane sulfasalazinom, ovakvi efekti su uočeni samo u nekoliko slučajeva tokom kliničkih studija.

Teofilin i kofein

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina. Zbog toga je potrebno redovno određivati vrednosti teofilina u krvi ako se istovremeno uzima metotreksat.

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

Kombinovana primena metotreksata i **leflunomida** može povećati rizik od pancitopenije.

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

Naročito u slučaju ortopedске hirurške intervencije gde je sklonost ka infekcijama visoka, kombinacija metotreksata i **imunomodulatora** se mora primenjivati sa oprezom.

Upotreba azot oksida potencira efekat metotreksata na metabolizam folata dovodeći do povećane toksičnosti, kao što su teška nepredvidiva mijelosupresija, stomatitis i neurotoksičnost prilikom intratekalne primene. Iako se ovaj efekat može umanjiti primenom kalcijum-folinata, treba izbegavati istovremenu primenu.

Holestiramin može povećati ne-renalnu eliminaciju metotreksata, tako što remeti enterohepatičku cirkulaciju. U kombinaciji sa drugim **citotoksičnim lekovima** treba uzeti u obzir mogućnost odloženog klirensa metotreksata.

Radioterapija tokom primene metotreksata može povećati rizik od nekroze mekih tkiva ili kostiju.

Zbog mogućih efekata na imuni sistem, metotreksat može davati lažne rezultate vakcinacija i testova (imunološke procedure koje beleže imunološke reakcije).

Tokom terapije metotretksatom ne sme se sprovesti istovremena vakcinacija **živim vakcinama** (videti odeljak 4.3 i 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Metotreksat je kontraindikovano tokom trudnoće u ne-onkološkim indikacijama (videti odeljak 4.3).

Ako dođe do trudnoće tokom terapije metotretksatom 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 metotretksata (nižoj od 30 mg/nedeljno), u poređenju sa zabeleženom stopom od 22,5% kod pacijentkinja sa istom bolešću, ali lečenih drugim lekovima umesto metotretksata.
- Veliki urođeni defekti nastali kod 6,6% živorođene dece žena izloženih lečenju niskom dozom metotretksata (nižom od 30 mg/nedeljno) tokom trudnoće, u poređenju sa približno 4% živorođene dece kod pacijentkinja sa istom bolešću, ali lečenih drugim lekovima umesto metotretksata.

Dostupni podaci o izloženosti metotretksatu 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 metotretksata prekine pre koncepcije, 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, pacijentkinju treba informisati o potencijalnom riziku za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod žena

Žene ne smeju ostati u drugom stanju tokom terapije metotretksatom, i treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije metotretksatom 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 metotretksatom, 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 spermatozoidu. 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 metotretksata (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 efektivne kontracepcije tokom lečenja pacijenta i najmanje 6 meseci nakon prestanka primene metotreksata. Muškarci ne smeju da doniraju spermu tokom lečenja i 6 meseci nakon prestanka primene metotreksata.

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 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 efekata je reverzibilna ako se na vreme uoče. Ako se ovakve neželjene reakcije jave, dozu treba smanjiti ili prekinuti terapiju, i primeniti odgovarajuće kontramere (videti odeljak 4.9). Terapiju metotreksatom treba uvesti ponovo sa oprezom, sa pažljivom procenom neophodnosti terapije i sa povećanom pažnjom u smislu moguće ponovne pojave toksičnosti.

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

Više detalja je navedeno u sledećoj tabeli

U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Mogu se javiti sledeće neželjene reakcije:

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije*					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				Perikarditis, perikardni izliv, perikardna tamponada		
Poremećaji krvi i limfnog sistema*		Leukocitopenija, trombocitopenija, anemija	Pancitopenija, agranulocitoza, poremećaji hematopoeze	Megaloblastna anemija	Teški slučajevi depresije kostne srži, aplastična anemija, limfadenopatija, limfoproliferativne bolesti (delimično reverzibilne), eozinofilija i neutropenija. Prvi znaci ovih životno-ugrožava jućih komplikacija mogu biti: groznica, bol u grlu, ulceracije oralne mukoze, simptomi slični gripu, izražena iscrpljenost, epistaksa i dermatogija. Upotrebu metotreksata treba odmah prekinuti ako dođe do značajnog pada broja krvnih ćelija.	

Poremećaji imenskog sistema*			Alergijske reakcije, anafilaktički šok		Imunosupresija, Hipogamaglobulinemija	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Dijabetes melitus			
Psihijatrijski poremećaji			Depresija	Promene raspoloženja	Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja, zamor, pospanost	Vrtoglavica, konfuzija, epi napadi		Bol, mišićna astenija ili parastezija u ekstremitetima, promene čula ukusa (metalni ukus), akutni aseptički meningitis sa meningizmom (paraliza, povraćanje)	Leukoencefalopatija
Poremećaji oka				Teški vizuelni poremećaji	Konjunktivitis, retinopatija	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Individualni slučajevi limfoma, čiji se broj smanjuje čim se prekine terapija metotrekstatom. U skorašnjoj studiji, nije bilo moguće utvrditi da li terapija metotrekstatom povećava incidencu limfoma.		Sindrom lize tumora	
Vaskularni poremećaji			Vaskulitis	Hipotenzija, tromboembolijski događaji (uključujući arterijsku i cerebralnu trombozu,		

				tromboflebitis, duboku vensku trombozu, retinalnu vensku trombozu, plućnu emboliju).		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Plućne komplikacije zbog interstinalnog alveolitisa/ pneumonitisa i smrtni slučajevi (nezavisno od primenjene doze i dužine terapije metotrek satom). Tipični simptomi mogu biti: opšti osećaj bolesti, suvi, iritirajući kašalj, nedostatak daha koji progredira do dispnee u miru, bol u grudima, groznica. Ako se sumnja na ove komplikacije, terapija metotrek satom se mora odmah prekinuti i isključiti infekcija (uključujući pneumoniju).	Plućna fibroza	Faringitis, apnea, reakcije slične bronhijalnoj astmi sa kašljem, dispneom i patološkim nalazima na plućima u funkcionalnim testovima pluća	<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonija i ostale infekcije pluća, hronična opstruktivna bolest pluća. Pleuralni izliv.	Plućna alveolarna hemoragija*
Gastrointestinalni poremećaji*	Gubitak apetita, mučnina, povraćanje,	Dijareja (naročito tokom prvih 24-48 sati	Gastrointestinalne ulceracije i krvarenje	Enteritis, melena. Gingivitis, malapsorpcija	Hematemaza, toksični megakolon	

	abdominalni bol, inflamacija i ulceracije mukozne membrane usta i grla (naročito tokom prvih 24-48 sati nakon primene metotreksata) Stomatitis, dispepsija	nakon primene metotreksata)				
Hepatobilijarni poremećaji	Porast enzima jetre (ALAT [GPT], ASAT, [GOT], alkalne fosfataze i bilirubina)		Nastanak masne jetre, fibroze i ciroze (javlja se često uprkos redovnom praćenju, normalnim vrednostima enzima jetre); pad serumskih albumina	Akutni hepatitis i hepatotoksičnost	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 4.4).	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Egzantem, eritem, svrab	Urtikarija, fotosenzibilizacija, pojačana pigmentacija kože, gubitak kose, slabije zarastanje rane, povećanje reumatskih nodula, herpes zoster, bolne lezije psorijatičnih plakova (psorijatične lezije se	Pojačana pigmentacija noktiju, oniholiza, akne, petehije, ekhimoze, eritema multiforme, kutane eritematozne erupcije.	Akutna paronihija, furunkuloza, telangiektazije, hidradenitis.	

			<p>mogu pogoršati zbog UV zračenja tokom istovremene terapije sa metotrek satom (videti takođe odeljak 4.4), teške toksične reakcije: vaskulitis, herpetiformne erupcije kože, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov sindrom</i>).</p>			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Artralgija, mijalgija, osteoporoza	Stres fraktura		Osteonekroza vilice (kao posledica limfoproliferativnih poremećaja)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Inflamacija i uceracija mokraćne bešike (moguće sa hematurijom) , dizurija	Bubrežna insuficijencija, oligurija, anurija, azotemija	Proteinurija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene					Groznica	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Inflamacija i ulceracija vagine	Oligospermija, menstrualni poremećaji	Gubitak libida, impotencija, vaginalni sekret, sterilitet, ginekomaštija	

*(prijavljene za metotreksat kada se koristi za reumatološke i sa njima povezane indikacije)

Pojava i stepen težine neželjenih dejstava zavisi od doze i učestalosti primene. Međutim, s obzirom da se teške neželjene reakcije mogu javiti čak i pri manjim dozama, neohodno je da lekar prati stanje pacijenta redovno u kratkim vremenskim intervalima.

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 gastrointestinalni 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.

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, a doziranje nastaviti dok serumske vrednosti metotreksata ne budu ispod 10^{-7} mol/L.

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 hemodijaliza, a ni peritonealna dijaliza ne dovode do poboljšanja eliminacije metotreksata. Efikasan klirens metotreksata je prijavljen kod akutne, intermitentne hemodijalize primenom visoko-protočnih dijalizera.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, psorijatičnim artritismom ili psorijazom vulgaris, primena folne ili folinske kiseline može da smanji toksičnost metotreksata (gastrointestinalne simptome, zapaljenje oralne sluzokože, gubitak kose i porast enzima jetre), videti odeljak 4.5. Pre upotrebe preparata folne kiseline, preporučuje se praćenje vrednosti vitamina B₁₂, s obzirom da folna kiselina može maskirati postojeću deficijenciju vitamina B₁₂, naročito kod odraslih starijih od 50 godina.

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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX03

Antimetaboliti, analozi folne kiseline, ATC šifra: L01BA01

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji pripada grupi citostatika poznatoj kao antimetaboliti. Deluje kao kompetitivni inhibitor enzima dihidrofolat reduktaze i time inhibira sintezu DNK. Nije još uvek razjašnjeno, da li je efikasnost metotreksata u lečenju psorijaze, psorijatičnog artritisa i hroničnog poliartritisa uzrokovana antiinflamatornim ili imunosupresivnim efektom metotreksata i u kom obimu metotreksat-indukovan porast ekstracelularne koncentracije adenzina na mestu inflamacije doprinosi ovim efektima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, metotreksat se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Kada se primenjuje u malim dozama (7,5 mg/m² do 80 mg/m² telesne površine), metotreksat ima srednju bioraspoloživost u proseku 70%, iako su moguće značajne inter- i intra-individualne razlike (25-100%). Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu u roku od 1-2 sata. Supkutana, intravenska i intramuskularna primena pokazuju sličnu bioraspoloživost. U proseku 50% metotreksata se vezuje za proteine plazme.

Nakon distribucije u telesna tkiva, visoke koncentracije se mogu postići naročito u jetri, bubrezima i slezini u obliku poliglutamata, koje se mogu održavati nedeljama ili mesecima. Kada se primeni u malim dozama, metotreksat prolazi u likvor u minimalnim količinama; pri visokim dozama (300 mg/kg telesne mase) u likvoru su izmerene koncentracije između 4 i 7 µg/ml.

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).

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

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 izražen enterohepatički protok krvi.

U slučaju renalne insuficijencije, dolazi do značajnog odlaganja eliminacije.

Nije poznato da postoji odložena eliminacije u prisustvu insuficijencije jetre.

Metotreksat prolazi placentu kod pacova i majmuna.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Hronična toksičnost

Studije hronične toksičnosti na miševima, pacovima i psima pokazale su toksične efekte u vidu gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Dugotrajne studije na pacovima, miševima i hrčcima nisu pokazale bilo kakve dokaze tumorogenog potencijala metotreksata. Metotreksat indukuje mutacije gena i hromozoma i in vitro i in vivo. Sumnja se na mutagene efekte kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Teratogeni efekti su uočeni kod četiri životinjske vrste (pacovi, miševi, zečevi, mačke). Kod rezus majmuna, nisu se pojavile malformacije koje se mogu odnositi na ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 18 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

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

515-01-01100-19-001

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

Datum prve dozvole: 22.10.1998.
Datum poslednje obnove dozvole: 24.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2019.