

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

METHOTREXATE 50 mg/2ml, rastvor za injekciju
metotreksat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Methotrexate Pfizer 50mg/2ml:

1 bočica (2 ml) sadrži:

54,83mg metotreksat dinatrijuma što je ekvivalentno 50mg metotreksata

1 ml sadrži ekvivalentnu količinu od 25 mg metotreksata.

Za cjelovit spisak pomoćnih supstanci pogledati odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistra, žućkasta otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Metotreksat u niskim (pojedinačna doza <100 mg/m² tjelesne površine [BSA]) i srednje visokim dozama (pojedinačna doza 100 do 1000 mg/m² tjelesne površine [BSA]) indikovano je za sljedeće onkološke bolesti:

Maligni trofoblastni tumori

- kao monohemoterapija kod pacijenata s dobrom prognozom („mali rizik“)
- u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima kod pacijenata s lošom prognozom („visok rizik“)

Rak dojke

- u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima za adjuvantnu terapiju nakon resekcije tumora ili mastektomije kao i za palijativnu terapiju u podmakloj fazi

Rak na području glave i vrata

- za palijativnu monoterapiju u fazi metastaza ili u slučaju recidiva

Ne-Hodgkinov limfom

- kod odraslih za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma srednjeg ili visokog stepena malignosti u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima
- kod djece u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

- mala doza kod djece i odraslih u sklopu složenih terapijskih protokola u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima za terapiju održavanja remisije (kod sistemske primjene) i profilaksu te liječenje leukemijskog meningitisa **kada se primjenjuje intratekalno** u razrijeđenoj otopini uz **maksimalnu koncentraciju metotreksata od 5 mg/ml**

Metotreksat u visokim dozama (jedna doza > 1000 mg/m² tjelesne površine) indikovano je za sljedeće onkološke bolesti:

Ne-Hodgkinovi limfomi primarno lokalizovani u centralnom nervnom sistemu prije radioterapije.

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

- kod djece i odraslih u svim slučajevima u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima
- velika doza metotreksata kao komponente u različitim terapijskim protokolima pokazala se učinkovitom posebno kod sistemske profilakse i terapije leukemijskog meningitisa

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Važno upozorenje o doziranju rastvora lijeka Methotrexate Pfizer (metotreksat)

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

Nepravilno doziranje rastvora lijeka Methotrexate Pfizer 50 mg (metotreksat) može dovesti do teških neželjenih efekata, uključujući smrt.

Medicinsko osoblje i pacijenti moraju biti upozoreni na tu mogućnost.

Pažljivo pročitajte ovaj dio sažetka karakteristika lijeka.

Preporuke za primjenu i doziranje metotreksata u različitim područjima primjene se značajno razlikuju. U nastavku su navedeni primjeri uobičajenih doza ili odgovarajući dokazano učinkoviti terapijski protokoli za liječenje pojedinih bolesti. Dodatne informacije potražite u specijalističkim publikacijama koje su dostupne na zahtjev.

Pokazalo se korisnim da se liječenje metotreksatom podijeli kako slijedi:

Terapija metotreksatom u niskim dozama

Pojedinačna doza manja od 100 mg/m² tjelesne površine (BSA)

Terapija metotreksatom u srednje visokim dozama

Pojedinačna doza u rasponu od 100 do 1000 mg/m² tjelesne površine

Terapija metotreksatom u visokim dozama

Pojedinačna doza veća od 1000 mg/m² tjelesne površine

Kada se primjenjuje u pojedinačnoj dozi od 100mg/m² ili više, nakon primjene metotreksata mora se davati **kalcijum folinat** (zaštitna terapija).

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

Sistemska primjena

Terapija metotreksatom u niskim dozama (pojedinačna doza manja od 100 mg/m² tjelesne površine) i u srednje visokim dozama (pojedinačna doza u rasponu od 100 mg/m² do 1000 mg/m² tjelesne površine):

Maligni trofoblastni tumori

- pacijenti s dobrom prognozom („mali rizik“): monoterapija:
metotreksat u dozi od 0,4 mg/kg tjelesne težine (TT) i.m. 1. do 5. dana, ponoviti nakon 7-dnevne pauze; ili
1 mg/kg TT metotreksata i.m. 1., 3., 5. i 7. dana; 0,1 mg/kg TT kalcijum folinata i.m. 24 sata nakon primjene svake doze metotreksata; ponoviti nakon 7-dnevne pauze.
- Pacijenti s lošom prognozom („visok rizik“):
Kombinovana terapija prema EMA/CO protokolu:
metotreksat i.v. u pojedinačnim dozama od 300 mg/m² tjelesne površine (etopozid, metotreksat/kalcijum folinat i aktinomycin D u liniji A, kao i ciklofosamid i vinkristin u liniji B). Linije A i B primjenjuju se naizmjenično svakih 7 dana (linija A 1. dan, linija B 8. dan, linija A 15. dan itd.).

Rak dojke

40 mg/m² tjelesne površine metotreksata i.v. 1. i 8. dana u kombinaciji s ciklofosamidom peroralno ili i.v. i fluorouracilom i.v. u skladu s CMF protokolom.

Rak glave i vrata

40 do 60 mg/m² tjelesne površine metotreksata u obliku i.v. bolus injekcije jednom sedmično kao monoterapija

Ne-Hodgkinov limfom

Metotreksat se koristi u složenim terapijskim protokolima za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma kod djece i odraslih. Histološki tip, stadij bolesti i dob pacijenta moraju se uzeti u obzir pri odabiru prikladne i dokazane kombinovane terapije.

Kod pacijenata dječje dobi i odraslih pacijenata oboljelih od limfoblastičnog limfoma može biti indikovana posebna terapija u skladu s protokolom sačinjenim za akutnu limfoblastičnu leukemiju. U tim specifičnim slučajevima moraju se poštovati preporuke navedene u odgovarajućim protokolima.

- kod djece: pogledajte terapiju metotreksatom u visokim dozama

- kod odraslih:

srednji i visoki stepen malignosti:

Metotreksat se koristi u ProMACE-CytaBOM protokolu (kombinovana terapija prednizonom, doksorubicinom, ciklofosamidom, etopozidom, citarabinom, bleomicinom, vinkristinom, metotreksatom/kalcijum folinatom) u pojedinačnim dozama od 120 mg/m² tjelesne površine.

Akutna limfoblastična leukemija

Metotreksat se u niskoj dozi koristi u okviru složenih terapijskih protokola za održavanje remisije kod djece i odraslih osoba (npr. protokol German Prospective Multicenter Study Group for the Treatment of Adult ALL, „GMALL” ili BFM Study Group, pogledati u nastavku).

Uobičajene pojedinačne doze metotreksata su u rasponu 20 do 40 mg/m² tjelesne površine.

Terapija metotreksatom u visokim dozama (pojedinačna doza > 1000 mg/m² tjelesne površine:

Nekoliko različitih polihemoterapija koje uključuju metotreksat pokazalo se djelotvornim u različitim područjima primjene terapije metotreksatom u visokim dozama. Niti jedan od tih terapijskih protokola se trenutno ne može smatrati standardnom terapijom. Budući da se preporuke za primjenu i doziranje za terapiju metotreksatom u visokim dozama razlikuju, mogu se dati samo primjeri režima liječenja. Više detalja se može pronaći u medicinskoj literaturi o specifičnim terapijskim protokolima.

Potrebno je pridržavati se uputa navedenih u odjeljku **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi** kod primjene terapije metotreksatom u visokim dozama.

Za vrijeme i nakon terapije metotreksatom u visokoj dozi potrebno je vršiti redovne kontrole nivoa metotreksata u serumu. Upute o vremenima praćenja i ograničenjima za toksične nivoe metotreksata u serumu, neophodnim mjerama kao što su povećanje doze kalcijum folinata i/ili povećavanje intravenskog davanja tečnosti dostupne su u pojedinačnim terapijskim protokolima.

Nakon terapije metotreksatom u visokoj dozi, mora se primijeniti zaštitna terapija kalcijum folinatom (rescue) (pogledajte i odjeljak 4.4).

Ne-Hodgkinovi limfomi primarno lokalizovani u centralnom nervnom sistemu

Za liječenje limfoma primarno lokalizovanih u centralnom nervnom sistemu (CNS) nije moguće navesti jedinstveni režim liječenja i doziranja. U studijama su se doze od najmanje 1500 mg/m² do 4000 mg/m² tjelesne površine metotreksata i.v. date kao pojedinačna doza tokom više ciklusa kao monoterapija ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili intratekalno datim metotreksatom ili s drugim lijekovima učinkovitim u hemoterapiji pokazale djelotvornim. Više detalja dostupno je u specijalizovanoj medicinskoj literaturi.

Za terapiju ne-Hodgkinovih limfoma primarno lokalizovanih u centralnom nervnom sistemu kod pacijenata s imunosupresijom, npr. zbog infekcije HIV-om, potrebno je konsultovati specijalizovanu medicinsku literaturu.

Akutna limfoblastična leukemija

Pri odabiru prikladne i dokazane kombinovane terapije u obzir se mora uzeti pripadnost pacijenta jednoj od različitih rizičnih grupa i imunoloških podgrupa, kao i njegova dob. Kada je dijagnostifikovan B-ćelijski ALL, koriste se posebni terapijski protokoli.

- **ALL kod djece:**
Uobičajene pojedinačne doze su u rasponu 1 do 5 g/m² tjelesne površine (u terapiji konsolidacije). Detalji su dostupni u dokazanim terapijskim protokolima za ALL kod djece, npr. aktuelni protokol ALL-BFM (studijska grupa Berlin-Frankfurt-Münster).
- **ALL u odrasloj dobi:**
Kad je riječ o korištenju metotreksata u visokoj dozi za ALL kod odraslih osoba, vrši se upućivanje na aktuelne terapijske protokole studijske grupe GMALL. Zavisno od histološkog tipa, korištene su jednostruke doze od 1,5 g/m² tjelesne površine.

Intratekalna primjena

Intratekalna primjena dopuštena je samo za rastvore lijekova koji sadrže metotreksat i ne premašuju maksimalnu koncentraciju od 5 mg/ml metotreksata.

Intratekalna primjena metotreksata pokazala se učinkovitom za profilaksu i terapiju meningealne leukemije ili za terapiju limfoma primarno lokalizovanih u CNS-u. Preporučuje se konsultovanje specijalizirane medicinske literature radi pronalaženja detalja o kombinovanju intratekalne primjene metotreksata s dodatnim intratekalnim ili sistemskim lijekovima ili s radioterapijom.

Kod intratekalne primjene, metotreksat treba dozirati prema dobi jer volumen cerebrospinalnog likvora (CSF) je više u korelaciji s volumenom mozga koji ovisi o dobi nego s površinom tijela ili težinom.

° Djeca u dobi manjoj od jedne godine:	6 mg metotreksata intratekalno
° Djeca u dobi od jedne godine:	8 mg metotreksata intratekalno
° Djeca u dobi od 2 godine:	10 mg metotreksata intratekalno
° Djeca u dobi 3 do 8 godina:	12 mg metotreksata intratekalno
° Djeca starija od 8 godina:	12 mg do maksimalno 15 mg metotreksata intratekalno

Vrijeme, učestalost i trajanje primjene intratekalnih injekcija metotreksata određuje ljekar koji uzima u obzir specifične protokole liječenja i pojedinačne terapijske situacije.

Nakon razrjeđivanja lijeka koji sadrži metotreksat, ne smije se prekoračiti koncentracija od 5mg/ml metotreksata za intratekalnu primjenu. Odgovarajuće razrjeđivanje treba se izvršiti vodom za injekcije, laktatnom otopinom (1/6 molarna) ili Ringerovom laktatnom otopinom, po mogućnosti Elliotovom B otopinom.

Nema puno iskustva u vezi s intratekalnim ubrizgavanjem otopina metotreksata u visokim koncentracijama (npr. 25 mg/ml).

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Metotreksat treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s narušenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Dozu treba prilagoditi na sljedeći način: **Tabela 1a: Prilagođavanje doze metotreksata < 100 mg/m² kod pacijenata s oštećenjem bubrega (niska doza metotreksata)**

Klirens kreatinina (ml/min)	% doze za primjenu
≥ 60	100
30-59	50
< 30	Metotreksat se ne smije primijeniti.

Tabela 1b: Prilagođavanje doze metotreksata >100 mg/m² kod pacijenata s oštećenjem bubrega (srednja do visoka doza metotreksata)

Klirens kreatinina (ml/min)	% doze za primjenu
> 80	100
= ~ 80	75
= ~ 60	63
< 60	Metotreksat se ne smije primijeniti.

Stariji pacijenti

Klinička farmakologija metotreksata kod starijih pacijenata nije u potpunosti istražena. Starije pacijente koji se liječe metotreksatom treba posebno pažljivo nadzirati kako bi se otkrili mogući neželjeni efekti u ranom stadiju. Budući da se funkcija bubrega i jetre smanjuje sa starenjem, a i endogene rezerve folata mogu biti smanjene, treba primijeniti relativno niske doze metotreksata. Kod starijih pacijenata (55 godina i iznad) primjenjuju se djelimično modifikovani terapijski protokoli, na primjer za liječenje ALL.

Pedijatrijska populacija

Primjena metotreksata kod djece zahtijeva posebnu pažnju i poštovanje odgovarajućih terapijskih protokola.

Prijavljeni su slučajevi intoksikacije s fatalnim ishodom nakon intravenske i intratekalne primjene izazvani pogrešnim izračunavanjem doze. Izračunavanje doze mora se obaviti s posebnom pažnjom.

Način primjene

Methotrexate Pfizer otopina se može primijeniti intravenski (i.v.), intramuskularno (i.m.) ili intratekalno. U okviru terapije visokim dozama metotreksat se može primijeniti kao kontinuirana i.v. infuzija (razrijeđena Ringerovom otopinom, 0,9%-tnom otopinom NaCl, 5%-tnom otopinom glukoze ili vodom za injekcije, pogledajte i odjeljak 6.3).

Kod intratekalne primjene metotreksata ne smije se prekoračiti maksimalna koncentracija metotreksata od 5 mg/ml. Za razrjeđivanje lijekova koji sadrže metotreksat ne smiju se koristiti otapala koja sadrže konzervanse.

Prijavljeni su slučajevi intoksikacije s fatalnim ishodom nakon intravenske i intratekalne primjene izazvani pogrešnim izračunavanjem doze. Izračunavanje doze mora se obaviti s posebnom pažnjom.

Mora se izbjegavati svaki kontakt metotreksata **s kožom i sluznicama**. U slučaju kontaminacije, zahvaćena područja treba odmah isprati obilnom količinom vode.

4.3 Kontraindikacije

Methotrexate Pfizer otopina ne smije se koristiti u sljedećim situacijama:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- teške i/ili postojeće aktivne infekcije
- stomatitis, ulceracije gastrointestinalnog trakta
- teško oštećenje funkcije jetre
- ozbiljno oštećenje bubrežne funkcije (s klirensom kreatinina ispod 30 ml/min) za terapiju metotreksatom u niskoj dozi (< 100 mg/m²) (vidjeti dio 4.2)
- umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina ispod 60 ml/min) za terapiju metotreksatom u srednjoj i visokoj dozi (> 100 mg/m²) (vidjeti dio 4.2)
- disfunkcije hematopoetskog sistema (npr. nakon prethodne radioterapije ili hemoterapije)
- imunodeficijencija
- povećana konzumacija alkohola
- dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Terapiju treba primjenjivati ljekar s iskustvom u oblasti onkološke terapije i koji ima odgovarajuće

iskustvo u liječenju pacijenata metotreksatom.

Toksičnost

Tokom terapije metotreksatom pacijente je neophodno pažljivo nadzirati zbog mogućih teških reakcija toksičnosti (koje mogu imati fatalni ishod) kako bi se brzo otkrili znakovi intoksikacije.

Pacijente treba upoznati s mogućim koristima i rizicima terapije metotreksatom (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti). Pored toga, pacijente treba informisati o tome da se pri pojavi simptoma toksičnosti odmah trebaju obratiti ljekaru i da nakon toga trebaju pratiti simptome toksičnosti (uključujući redovna laboratorijska testiranja).

Prestanak uzimanja metotreksata ne dovodi uvijek do potpunog povlačenja neželjenih efekata.

Preduslov za terapiju metotreksatom je dostupnost pretrage za određivanje nivoa metotreksata u serumu.

Metotreksat se sporo eliminiše iz **patoloških akumulacija tečnosti u tjelesnim šupljinama**, kao što su ascites ili intrapleuralni izljevi (tzv. „treći odjeljak“), što dovodi do produženog poluvremena eliminacije iz plazme i iznenadne toksičnosti. Takve akumulacije tečnosti treba ukloniti punkcijom prije početka terapije metotreksatom.

Poremećaji probavnog sistema

U slučaju pojave **ulceroznog stomatitisa** ili **dijareje**, **hematemeze**, **crne stolice** ili **krvi u stolici** terapiju treba prekinuti jer se u suprotnom može pojaviti hemoragični enteritis i može doći do smrti zbog perforacije crijeva.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Metotreksat može imati supresivno dejstvo na **hematopoezu** i time izazvati anemiju, aplastičnu anemiju, pancitopeniju, leukopeniju, neutropeniju i/ili trombocitopeniju. Prvi znaci tih po život opasnih komplikacija mogu biti: povišena tjelesna temperatura, grlobolja, ulceracije sluznice usta, tegobe slične gripi, jaka iscrpljenost, krvarenje iz nosa te krvarenja kože.

Kod liječenja neoplastičnih bolesti terapija metotreksatom treba se nastaviti samo ako je moguća korist veća od rizika teške mijelosupresije.

Kod starijih bolesnika, pogotovo za vrijeme dugotrajne terapije, prijavljeni su slučajevi **megaloblastične anemije**.

Kod pacijenata sa **stanjem nakon terapije lijekovima s kumulativnom mijelotoksičnošću** kao i **zračenja koje zahvata koštanu srž** treba voditi računa obzirom na potencijalna oštećenja rezervi koštane srži. Ona može imati za posljedicu povećanu osjetljivost koštane srži na terapiju metotreksatom, s pojačanom supresijom hematopoetskog sistema.

Kod dugotrajnije terapije metotreksatom treba po potrebi provesti biopsije koštane srži.

Kod **akutne limfatične leukemije**, metotreksat može prouzrokovati bol u lijevom gornjem abdomenu (upala kapsule slezene zbog razgradnje leukemijskih ćelija).

Funkcija jetre

Zbog mogućeg **hepatotoksičnog djelovanja**, tokom terapije metotreksatom ne preporučuje se dodatno uzimanje hepatotoksičnih ili potencijalno hepatotoksičnih lijekova i konzumacija alkohola, odnosno, potrebno je znatno ograničiti konzumaciju alkohola.

Metotreksat može izazvati akutni **hepatitis** i hroničnu, potencijalno smrtonosnu **hepatotoksičnost** (fibrozu i cirozu), uglavnom tek nakon dužeg uzimanja. Često su primijećena akutna povećanja enzima jetre. Obično su prolazna i asimptomatična po prirodi i ne predstavljaju nagovještaj bolesti jetre.

Metotreksat je uzrokovao **reaktivaciju infekcije hepatitisom B** ili **pogoršanje infekcije hepatitisom C**, koje su u pojedinim slučajevima dovele do smrti. Nekoliko slučajeva reaktivacije hepatitisa B nastupilo je nakon prestanka uzimanja metotreksata. Potrebno je provesti klinička i laboratorijska istraživanja kako bi se procijenila postojeća bolest jetre kod pacijenata sa infekcijama hepatitisom B ili C u anamnezi. Terapija metotreksatom se na osnovu tih procjena može pokazati neprimjerenom za neke bolesnike.

Kod pacijenata s **neaktivnim, hroničnim infekcijama** kao što su herpes zoster ili tuberkuloza potreban je poseban oprez zbog moguće aktivacije.

Kod pacijenata s **dijabetesom melitus** ovisnom o inzulinu, generalno, potreban je povećan oprez zato što se tokom terapije metotreksatom u izolovanim slučajevima razvija ciroza jetre bez porasta transaminaze.

Funkcija bubrega

Kako se metotreksat izlučuje uglavnom putem bubrega, mogu se očekivati povećane produžene koncentracije u serumu u slučaju oštećenja funkcije bubrega, što može rezultirati ozbiljnim nuspojavama.

Zbog usporene eliminacije metotreksata kod pacijenata sa **smanjenom funkcijom bubrega** (npr. stariji pacijenti) terapiju metotreksatom treba provoditi isključivo uz pojačan oprez i smanjenje doze (pogledajte odjeljak 4.2). Ako su prisutni faktori rizika poput poremećaja funkcije bubrega, uključujući blago oštećenje funkcije bubrega, kombinovano davanje s nesteroidnim protuupalnim lijekovima se ne preporučuje.

Funkcija bubrega se tokom terapije metotreksatom može pogoršati uz mogući porast određenih laboratorijskih parametara (kreatinin, urea i mokraćna kiselina u krvi) što može prouzrokovati **akutno zatajenje bubrega** s oligurijom/anurijom. To je vjerovatno uslovljeno precipitacijom metotreksata i njegovih metabolita u renalne tubule.

Stanja koja dovode do **dehidracije**, kao što su povraćanje, proljev ili stomatitis mogu povećati toksičnost metotreksata zbog povećanja koncentracije aktivne supstance lijeka. U takvim slučajevima treba uključiti suportivnu terapiju i razmotriti prekid uzimanja metotreksata do prestanka simptoma.

Nervni sistem

Kod **pacijenata s prethodnim zračenjem lobanje** prijavljena je leukoencefalopatija nakon intravenskog davanja metotreksata.

Hronična leukoencefalopatija nastupila je i kod pacijenata koji su bez prethodnog zračenja lobanje primili ponovljene visoke doze metotreksata s zaštitnom terapijom kalcijum folinata.

Ima dokaza da kombinovana upotreba zračenja lobanje i primjena metotreksata intratekalnim putem povećava incidenciju leukoencefalopatije (pogledati i odjeljak 4.8).

Leukoencefalopatija je prijavljena i kod pacijenata koji su metotreksat dobivali peroralno.

Nakon **intratekalne primjene** metotreksata potrebno je pratiti znakove neurotoksičnosti kod pacijenata (povrede nervnog sistema kao što su meningealna iritacija, prolazna ili trajna paraliza, encefalopatija).

Slučajevi teških neuroloških neželjenih efekata, koji su se kretali od glavobolje do paralize, kome i povremenih napada sličnih moždanom udaru, primijećeni su uglavnom kod adolescenata i mladih koji su metotreksat dobivali **intratekalno u kombinaciji s citarabinom I.V.**

Kod terapije visokim dozama metotreksata primijećen je i prolazni **akutni neurološki sindrom** koji se, između ostalog, manifestuje abnormalnim ponašanjem, žarišnim senzomotornim simptomima (uključujući prolaznu sljepoću) i abnormalnim refleksima. Tačan uzrok je nepoznat.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) su prijavljeni kod pacijenata koji primaju metotreksat, uglavnom u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. PML može biti smrtonosan i treba se razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosupresivnih pacijenata sa novim početkom ili pogoršanjem neuroloških simptoma.

Funkcija pluća

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa **smanjenom funkcijom pluća**.

Pulmonalne komplikacije, pleuralni izljev, alveolitis ili pneumonitis sa simptomima kao što su suhi neproduktivni kašalj, groznica, kašalj, bolovi u toraksu, dispneja, hipoksemija i infiltrati na rendgenskoj slici toraksa ili nespecifična pneumonija koja se javlja za vrijeme terapije metotreksatom mogu biti naznake eventualno opasnog oštećenja s mogućim fatalnim ishodom. Biopsije pluća su pokazale različite nalaze (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrati ili ne-kazeodni granulomi). Kod sumnje na te komplikacije treba odmah prekinuti terapiju metotreksatom, a pacijenta temeljno pregledati kako bi se isključile infekcije i tumori, između ostalog. Bolesti pluća indukovane metotreksatom mogu se pojaviti akutno u bilo koje vrijeme tokom liječenja, one nisu uvijek potpuno reverzibilne, a prijavljene su i pri malim dozama od 7,5 mg sedmično.

Osim toga, **krvarenje u plućne alveole** zabilježeno je kad se metotreksat koristio za liječenje reumatoloških i srodnih indikacija. Taj događaj može da bude povezan s vaskulitisom i drugim komorbiditetima. Potrebno je odmah istražiti kada se javi sumnja na krvarenje u plućne alveole kako bi se potvrdila dijagnoza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Primjena **UV zračenja** i istovremena terapija metotreksatom mogu pogoršati psorijatičke lezije. Dermatitis i opekotine od sunca uzrokovane zračenjem mogu se ponovo javiti tokom uzimanja metotreksata (tzv. „recall“ reakcije).

Imunološki sistem

Tokom terapije metotreksatom mogu nastupiti **oportunističke infekcije** koje mogu biti fatalne, uključujući *Pneumocystis carinii* upalu pluća. Ako su kod pacijenata prisutni simptomi na plućima, treba uzeti u obzir mogućnost razvoja *Pneumocystis carinii* upale pluća.

Zbog potencijalnog djelovanja na imunološki sistem, metotreksat može poremetiti **rezultate vakcinacije i testiranja** (imunološki testovi za utvrđivanje imunološke reakcije). Za vrijeme terapije metotreksatom provedena vakcinacija može biti neučinkovita. Zbog povećanog rizika od infekcije, za vrijeme terapije metotreksatom ne smije se provoditi vakcinacija **živim vakcinama**.

Neoplazme

Kao i drugi citostatski lijekovi, metotreksat može uzrokovati **sindrom lize tumora** kod pacijenata s brzorastućim tumorima. Primjerene potporne i farmakološke mjere mogu spriječiti ili ublažiti te komplikacije.

Prilikom primjene niskih doza metotreksata povremeno su prijavljivani slučajevi **malignih limfoma**, koji su se u pojedinim slučajevima povukli nakon prekida primjene metotreksata. U slučaju pojave limfoma prvo treba prekinuti terapiju metotreksatom i samo ako se limfom ne počne smanjivati treba započeti s prikladnom terapijom.

U nedavnoj studiji nije utvrđena povećana učestalost pojave limfoma kod liječenja metotreksatom.

Režimi s visokom dozom metotreksata za liječenje neoplastičnih bolesti izvan odobrenih indikacija su u ispitivanju i njihova terapijska prednost nije utvrđena.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Metotreksat primijenjen istovremeno s **radioterapijom** može povećati rizik od nekroze mekog tkiva i od osteonekroze.

Manjak folata može pojačati toksičnost metotreksata (pogledajte odjeljak 4.5).

Preporučene kontrolne pretrage i sigurnosne mjere

Sljedeća ispitivanja treba provesti **prije početka liječenja**: kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, enzimi jetre (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), bilirubin, serumski albumin, testovi bubrežne funkcije (po potrebi i klirens kreatinina), serologija hepatitisa (A, B, C), po potrebi isključenje tuberkuloze i rendgen toraksa. Ispitivanja plućne funkcije mogu biti od koristi kod sumnje na plućnu bolest (npr. intersticijska bolest pluća), posebno u prisutnosti odgovarajućih referentnih vrijednosti iz inicijalnog pregleda.

Redovne **kontrolne nivoa metotreksata u serumu** potrebne su ovisno o doziranju, odnosno primijenjenom terapijskom protokolu, posebno za vrijeme i nakon terapije metotreksatom u visokoj dozi (pogledajte i odjeljak 4.9). Prilagođavanjem doze metotreksata i primjenom odgovarajućih mjera zaštite u velikoj mjeri se može smanjiti toksičnost i mogući mortalitet zbog terapije metotreksatom.

Pacijentima koji pate od pleuralnih izljeva, ascitesa, obstrukcije probavnog trakta, koji su prethodno prošli terapiju cisplatinom, pate od dehidracije, sniženog pH mokraće ili narušene funkcije bubrega u posebnom su riziku od pojave povećanog nivoa metotreksata ili sporog postepenog smanjivanje nivoa metotreksata i stoga je potreban strog nadzor. Kod nekih pacijenata se i bez navedenih prepoznatljivih razloga metotreksat može sporije izlučivati. Važno je te pacijente identifikovati u roku od 48 sati nakon terapije jer u suprotnom toksičnost metotreksata može biti ireverzibilna.

Zaštitnu terapiju kalcijum folinatom (rescue) treba provesti u nastavku terapije metotreksatom počevši od doziranja od 100 mg/m² tjelesne površine. Ovisno o visini doze metotreksata i trajanju infuzije, mogu biti potrebne različite doze kalcijum folinata za zaštitu normalnog obnavljajućeg tkiva od teških toksičnih neželjenih efekata.

S adekvatnom zaštitnom terapijom kalcijum folinatom mora se započeti unutar 42 do 48 sati nakon terapije metotreksatom. Kontrole nivoa metotreksata trebaju stoga uslijediti najmanje nakon 24, 48 i 72 sata i po potrebi se još nastaviti kako bi se utvrdilo koliko dugo se mora provoditi zaštitna terapija kalcijum folinatom.

Tokom terapije metotreksatom treba **stalno provjeravati krvnu sliku**, uključujući broj trombocita i leukocita (dnevno do jednom sedmično).

Broj leukocita i trombocita, prije početka primjene kombinovane terapije koja uključuje metotreksat u visokoj dozi, treba biti veći od najmanjih vrijednosti navedenih u protokolu (leukociti 1000 do 1500/ μ l, trombociti 50 000 do 100 000/ μ l).

Najniže koncentracije cirkulišućih leukocita, neutrofilnih granulocita i trombocita uopšteno se postižu 5 do 13 dana nakon I.V. primjene metotreksata (uz obnovljeno povećanje nakon 14 do 28 dana). Kod leukocita i neutrofilnih granulocita povremeno se uočavaju dva smanjenja koncentracije, prvo nakon 4 do 7 dana, a drugo nakon 12 do 21 dana, nakon čega slijedi još jedan porast koncentracije.

U redovnim razmacima treba provoditi **ispitivanja funkcija jetre i bubrega te analize urina**.

Kod 13 do 20 % pacijenata liječenih metotreksatom primijećeno je privremeno dvostruko do trostruko **povećanje vrijednosti transaminaza** od uobičajenih vrijednosti. To u pravilu nije razlog za mijenjanje terapije. Međutim, dugotrajne promjene vrijednosti jetrenih enzima i/ili smanjenje serumskog albumina mogu biti znakovi teške jetrene toksičnosti. U slučaju **dugotrajnog povećanja vrijednosti** jetrenih enzima treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Kod pacijenata s **dugotrajnom disfunkcijom jetre** u svakom slučaju treba prekinuti s uzimanjem metotreksata. Određivanjem jetrenih enzima ne može se sa sigurnošću predvidjeti razvoj oštećenja jetre koje bi se moglo dokazati morfološkim metodama. Drugim riječima, čak i pri normalnim vrijednostima transaminaza može doći do fibroze (ili rijetko ciroze) jetre koje bi se mogle dokazati samo histološkim pretragama.

Preporučuje se kontrola kreatinina, uree i elektrolita drugi i treći dan, posebno kod terapije metotreksatom u visokoj dozi, kako bi se rano prepoznao poremećaj izlučivanja metotreksata.

Potreban je nadzor funkcije bubrega testovima za funkciju bubrega i analizom urina. Ako postoje naznake **ograničenja funkcije bubrega** (npr. izražene nuspojave prethodne terapije metotreksatom ili smetnje oticanja mokraće), treba odrediti klirens kreatinina. Terapija metotreksatom u srednjoj i visokoj dozi (doze metotreksata $>100 \text{ mg/m}^2$) treba se provoditi samo pri normalnoj vrijednosti kreatinina (klirens kreatinina $>80 \text{ ml/min}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Kod povišenog serumskog kreatinina potrebno je smanjiti dozu. Ako je klirens kreatinina manji od 60 ml/min , terapija metotreksatom u srednjoj i visokoj dozi (doze metotreksata $>100 \text{ mg/m}^2$) ne smije se dati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Terapija metotreksatom ne smije se započeti pri pH vrijednostima urina nižim od 7,0. Alkalinizacija urina mora se ispitati ponovljenim praćenjem pH (vrijednost veća ili jednaka 6,8) najmanje prva 24 sata nakon početka primjene metotreksata.

Terapija metotreksatom u niskoj dozi ne smije se dati ako je nivo serumskog kreatinina iznad 2 mg/dl i ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min . Ako postoji vjerovatnoća oštećenja funkcije bubrega, češći nadzor potreban je kod granične funkcije bubrega (npr. u starijoj životnoj dobi). To posebno vrijedi ako se dodatno daju lijekovi koji umanjuju izlučivanje metotreksata, mogu uzrokovati oštećenja bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili mogu dovesti do poremećaja stvaranja krvi.

Za vrijeme infuzije metotreksata treba nadzirati **izlučivanje urina i pH vrijednost urina**. Za smanjenje renalne toksičnosti i profilaksu zatajenja bubrega u okviru terapije visokom dozom metotreksata neophodna je **odgovarajuća intravenska nadoknada tečnosti i alkalizacija urina** (pH urina ≥ 7).

Svakodnevno treba provoditi **pregled usne šupljine i ždrijela** radi promjena na sluznici.

Posebno strog nadzor pacijenta potreban je pri prethodnoj intenzivnoj terapiji zračenjem, lošijem opštem stanju i u mladenačkoj ili starijoj dobi.

Češći kontrolni pregledi mogu biti potrebni tokom inicijalne faze liječenja, kod promjena doziranja ili tokom razdoblja u kojem postoji veći rizik za povišeni nivo metotreksata u krvi (npr. dehidracija, smanjena funkcija bubrega, dodatna ili povećana doza istovremeno propisanih lijekova kao npr. nesteroidni protupalni lijekovi).

Pedijatrijska populacija

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

Kod **pacijenata dječije dobi s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL)** može se javiti teška **neurotoksičnost** nakon intravenske primjene metotreksata (1 g/m^2 tjelesne površine), često u obliku generalizovanih ili žarišnih epileptičnih napada.

Kod pacijenata s ovim simptomima često se pregledom dijagnostičkih slika mogla dokazati leukoencefalopatija i/ili mikroangiopatska kalcifikacija.

Primjena kod starijih osoba

Poseban oprez potreban je kod pacijenata starije životne dobi. Pacijente treba pregledati u kratkim vremenskim razmacima radi otkrivanja ranih znakova toksičnosti. Pogledajte i odjeljak 4.2 u poglavlju "Stariji pacijenti".

Plodnost

Za metotreksat je prijavljeno da uzrokuje smanjenu plodnost, oligospermiju, poremećaj menstrualnog ciklusa i amenoreju kod ljudi tokom i kratko nakon prestanka liječenja, što utiče na spermatogenezu i oogenezu tokom primjene - čini se da ti učinci nestaju nakon prestanka liječenja.

Teratogenost- rizik za reprodukciju

Metotreksat uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije kod ljudi. Zbog toga sa ženama reproduktivne dobi treba razgovarati o mogućim efektima na reprodukciju, prekid trudnoće i urođene malformacije (vidjeti dio 4.6).

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Pomoćne supstance

Methotrexate Pfizer sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, što znači da u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Upotreba **nitrogenovog oksida** višestruko pojačava djelovanje metotreksata na metabolizam folata i dovodi do povećane toksičnosti, kao što su teška, nepredvidiva mijelosupresija i stomatitis, a u slučaju intratekalne primjene povećava se teška, nepredvidiva neurotoksičnost. Iako se ovaj efekat može smanjiti davanjem kalcijumovog folinata, treba izbjegavati istovremenu upotrebu nitrogenovog oksida i metotreksata.

Ako se primjenjuje u isto vrijeme s metotretksatom, **L-asparaginaza** antagonizuje učinke metotreksata.

Holestiramin može povećati ne-bubrežnu eliminaciju metotreksata ometanjem enterohepatičkog ciklusa.

Pacijente koji istovremeno dobivaju **koncentrovane eritrocite** i metotretksat treba posebno pažljivo pratiti. Kod pacijenata koji nakon infuzije metotretksata preko 24 sata primaju transfuziju krvi može doći do pojačane toksičnosti na osnovu produženih viših koncentracija metotretksata u serumu.

Prilikom istovremene primjene s metotretksatom, **lijekovi koji uzrokuju deficit folata** (npr. sulfonamidi i trimetoprim/sulfametoksazol) mogu izazvati pojačanu toksičnost metotretksata. S druge strane, istovremena primjena **lijekova koji sadrže folnu kiselinu, kao i vitaminskih preparata koji sadrže folnu kiselinu ili njene derivate** može ometati djelovanje metotretksata.

Visoka doza kalcijum folinata može umanjiti djelotvornost metotretksata datog intratekalnim putem.

U slučaju češće konzumacije alkohola ili uzimanja lijekova koji oštećuju jetru, kao što su **azatioprin, leflunomid, retinoidi i sulfasalazin**, može se pojačati **hepatotoksičnost**. Bolesnike koji moraju dodatno uzimati hepatotoksične lijekove potrebno je pažljivo pratiti. Tokom terapije metotretksatom potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola.

U pojedinačnim slučajevima, kod istovremene primjene s metotretksatom, **kortikosteroidi** su uzrokovali diseminovani herpes zoster kod pacijenata s herpes zosterom ili post-herpetičnom neuralgijom

Kombinovana primjena metotretksata s **leflunomidom** može povećati rizik od pancitopenije.

Metotretksat povećava nivo **merkaptopurina** u plazmi. Kod istovremene primjene metotretksata i merkaptopurina stoga može biti neophodno prilagođavanje doze.

Antireumatski lijekovi koji modifikuju tok bolesti (DMARD) i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ne smiju se primjenjivati prije ili za vrijeme terapije velikom dozom metotretksata. Istovremenim davanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) uz terapiju metotretksatom u visokim dozama povećao se i produžio nivo metotretksata u serumu što je izazvalo smrtnu slučajevu usljed hematološke (npr. mijelosupresija i aplastična anemija) i gastrointestinalne toksičnosti.

U eksperimentima na životinjama, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući salicilatnu kiselinu, doveli su do smanjenja tubularne sekrecije metotretksata i time do povećanja njegove toksičnosti zbog povećane koncentracije metotretksata. Zato NSAIL-ove i metotretksat u malim dozama treba istovremeno primjenjivati samo uz oprez. Ako postoje faktori rizika, kao npr. - čak i granična - oslabljena bubrežna funkcija, ne preporučuje se istovremena primjena s nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Istovremena primjena metotretksata i **bazičnih lijekova** (npr. preparati zlata, penicilamin, hidrosihlorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin) nije ispitana; porast toksičnih učinaka metotretksata ne može se isključiti.

Oralni antibiotici, kao što su tetraciklini, hloramfenikol i antibiotici širokog spektra koji se ne apsorbuju, mogu smanjiti intestinalnu resorpciju metotretksata ili uticati na enterohepatički ciklus putem inhibicije

intestinalne flore i djelovanja na razgradnju metotreksata putem bakterija.

U pojedinačnim slučajevima, **penicilini i sulfonamidi** mogu smanjiti renalni klirens metotreksata, s posljedičnim porastom serumskih koncentracija metotreksata i istovremenom hematološkom i gastrointestinalnom toksičnošću.

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

Sniženje nivoa **fenitoina** u plazmi opaženo je kod pacijenata s akutnom limfatičnom leukemijom tokom indukcijskog liječenja koje je uključivalo visoku dozu metotreksata s kalcijum folinatom kao zaštitnim lijekom, kao dodatku prednizonu, vinkristinu i 6-merkaptopurinu.

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

Primjena **prokarbazina** tokom terapije visokom dozom metotreksata povećava rizik od oštećenja bubrežne funkcije.

Istovremena primjena **inhibitora protonske pumpe** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) s metotreksatom može uzrokovati smanjenje ili odgodu renalne eliminacije metotreksata te time uzrokovati povišeni nivo metotreksata u plazmi s kliničkim znacima i simptomima toksičnosti metotreksata. Kod pacijenata s ograničenom bubrežnom funkcijom neophodan je oprez i potrebno je po mogućnosti izbjegavati istovremenu primjenu inhibitora protonske pumpe i visokih doza metotreksata.

Kod istovremene primjene metotreksata intratekalno i **citarabina** I.V. može biti povećan rizik od teških neuroloških neželjenih efekata, kao što su glavobolja, paraliza, koma i napadi slični moždanom udaru.

Metotreksat može smanjiti klirens **teofilina**. Zbog toga kod istovremene primjene s metotreksatom treba češće kontrolisati nivo teofilina u plazmi.

Zbog **istiskivanja metotreksata s veznih mjesta na proteinima u plazmi**, sljedeći lijekovi povećavaju bioraspoloživost metotreksata (indirektno povećanje doze) i mogu pojačati njegovu toksičnost: derivati amidopirina, para-aminobenzoatna kiselina, barbiturati, doksorubicin, oralni kontraceptivi, fenilbutazon, fenitoin, probenecid, salicilati, sulfonamidi, tetraciklini, trankvilizatori, sulfonilureje, penicilini, pristinamicin i hloramfenikol. Zbog toga se njihova istovremena primjena s metotreksatom treba pažljivo nadzirati.

Sljedeći lijekovi mogu **smanjiti tubularno izlučivanje** metotreksata i posljedično pojačati njegovu toksičnost, posebno pri manjim dozama: para-aminohipuratna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, probenecid, salicilati, sulfonamidi i druge slabe organske kiseline. Zbog toga se istovremena primjena metotreksata treba pažljivo nadzirati.

Povećana nefrotoksičnost može nastupiti kod kombinovanog liječenja visokim dozama metotreksata uz potencijalno nefrotoksične hemoterapeutike (npr. cisplatin).

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

Prijavljeni su slučajevi mijelosupresije i smanjivanja vrijednosti folata povezani s istovremenom primjenom **triamterena** i metotreksata.

Za vrijeme terapije metotreksatom pacijenti se ne smiju vakcinisati **živim vakcinama** (pogledajte odjeljak 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija za žene

Žene ne smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja metotreksatom, a učinkovita kontracepcija mora se koristiti tokom liječenja metotreksatom i najmanje 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja, žene reproduktivne dobi moraju biti obaviještene o riziku od pojave malformacija povezanih s metotreksatom i neophodno je isključiti mogućnost trudnoće primjenom odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću. Za vrijeme liječenja, testovi na trudnoću trebaju se ponoviti prema kliničkom zahtjevu (npr. nakon prekida u korištenju kontracepcije). Žene reproduktivne dobi treba savjetovati u vezi s prevencijom i planiranjem trudnoće.

Kontracepcija za muškarce

Nije poznato da li je metotreksat prisutan u spermiji. Pokazalo se da je metotreksat genotoksičan u studijama na životinjama tako da se rizik od genotoksičnih efekata na spermatozoide ne može u potpunosti isključiti. Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti majke metotreksatu u maloj dozi (manje od 30 mg/sedmično). Za veće doze nema dovoljno podataka da bi se procijenio rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti majke. Kao mjere predostrožnosti, seksualno aktivnim pacijentima ili njihovim partnerima preporučuje se da koriste pouzdanu kontracepciju tokom liječenja muškog pacijenta i najmanje 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja metotreksata. Muškarci ne bi trebali donirati spermiju za vrijeme liječenja ili 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindikovano tokom trudnoće za ne-onkološke indikacije. Ako dođe do trudnoće tokom liječenja metotreksatom i 6 mjeseci nakon toga, treba dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na dijete povezanih s liječenjem i obaviti ultrazvučne preglede kako bi se potvrdio normalan razvoj fetusa. U studijama na životinjama, metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, posebno tokom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da je metotreksat teratogen za ljude; prijavljeno je da izaziva smrt fetusa, pobačaje i/ili urođene abnormalnosti (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, središnji nervni sistem i ekstremiteti).

Metotreksat je snažan humani teratogen, s povećanim rizikom od spontanog pobačaja, intrauterinog ograničenja rasta i urođenih malformacija u slučaju izloženosti tokom trudnoće.

- Prijavljeni su spontani pobačaji u 42,5% trudnica liječenih metotreksatom u niskim dozama (manje od 30 mg/sedmično), u poređenju s prijavljenom stopom od 22,5% kod pacijenata sa sličnim bolestima koji nisu liječeni metotreksatom.
- Ozbiljne urođene mane pojavile su se u 6,6% živorođene novorođenčadi kod žena liječenih metotreksatom u niskim dozama (manje od 30 mg/sedmično) tokom trudnoće, u odnosu na otprilike 4% živorođene novorođenčadi kod pacijenata sa sličnim bolestima koji nisu liječeni metotreksatom.

Nema dovoljno podataka o izloženosti metotreksatu tokom trudnoće u dozama većim od 30 mg/sedmično, ali očekuju se veće stope spontanog pobačaja i urođenih malformacija, posebno u dozama koje se obično koriste u onkološkim indikacijama.

Kada se metotreksat prestao davati prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

Kada se koristi za onkološke indikacije, metotreksat se ne smije davati tokom trudnoće, posebno tokom prvog tromjesečja trudnoće. U svakom pojedinačnom slučaju, korist liječenja mora se odmjeriti s mogućim rizikom za plod. Ako se lijek koristi tokom trudnoće ili ako pacijentica zatrudni tokom uzimanja metotreksata, treba je obavijestiti o potencijalnom riziku za plod.

Dojenje

Budući da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko i da može izazvati toksične efekte kod dojenčadi, njegova je primjena za vrijeme dojenja kontraindikovana (vidjeti dio 4.3). Ako je liječenje

metotreksatom ipak neophodno tokom dojenja, potrebno je odbiti dojenče od dojenja prije početka terapije.

Plodnost

Metotreksat utiče na spermatogenezu i oogenezu i može uzrokovati smanjenu plodnost. Kod ljudi, prijavljeno je da metotreksat uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstrualnog ciklusa i amenoreju. Čini se da ti učinci nestaju nakon prestanka liječenja, u većini slučajeva. Za onkološke indikacije, žene koje žele zatrudnjeti treba uputiti u genetsko savjetovanje, po mogućnosti već i prije liječenja, a muškarci trebaju potražiti savjet o mogućnosti konzerviranja sperme prije početka liječenja jer metotreksat može biti genotoksičan u većim dozama (vidjeti dio 4.4).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Budući da primjena metotreksata može dovesti do neželjenih efekata u centralnom nervnom sistemu, poput umora i ošamućenosti, sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja alatima ili mašinama može u nekim slučajevima biti ograničena. Taj uticaj je posebno izražen ako se metotreksat uzima istovremeno s alkoholom.

4.8 Neželjeni efekti

Incidencija i težina neželjenih efekata obično ovise o dozi i trajanju liječenja metotreksatom. Međutim, kako se teški neželjeni efekti mogu pojaviti i pri malim dozama i u bilo koje vrijeme tokom liječenja, obavezni su redovni ljekarski pregledi u kratkim vremenskim razmacima.

Većina neželjenih efekata je reverzibilna ako se otkrije u ranoj fazi. Međutim, u vrlo rijetkim slučajevima, pojedini teški neželjeni efekti navedeni u nastavku mogu uzrokovati iznenadnu smrt.

Ovisno o težini i jačini neželjenih efekata koje se javljaju, dozu treba smanjiti ili liječenje privremeno obustaviti te treba poduzeti odgovarajuće protivmjere (pogledati odjeljak 4.9). Nakon što se liječenje metotreksatom ponovo započne, treba ga nastaviti oprezno uz stalnu procjenu opravdanosti terapije i pažljivo praćenje moguće ponovne pojave toksičnih učinaka.

Generalno, mijelosupresija i mukozitis obično ukazuju na toksične učinke koji su dozno-zavisni. Težina tih neželjenih efekata ovisi o dozi, načinu primjene i trajanju liječenja metotreksatom. Mukozitis se pojavljuje približno 3 do 7 dana nakon primjene metotreksata, a leukopenija i trombocitopenija nakon 5 do 13 dana.

Kod pacijenata s normalnim mehanizmima izlučivanja, mijelosupresija i mukozitis su obično reverzibilni unutar 14 dana.

Najčešće prijavljeni neželjeni efekti su trombocitopenija, leukopenija, glavobolja, omaglica, kašalj, gubitak apetita, dijareja, abdominalna bol, mučnina, povraćanje, upale i ulceracije sluznice usta i ždrijela (posebno unutar prvih 24 do 48 sati nakon primjene metotreksata), porast enzima jetre, bilirubin, alopecija, smanjen klirens kreatinina, umor i slabost.

Ulceracije sluznice usta obično su prvi znaci toksičnosti.

Klasifikacija neželjenih efekata zasnovana je na sljedećoj učestalosti:

Veoma često:	≥ 1/10
Često:	≥ 1/100 do < 1/10
Manje često:	≥ 1/1000 do < 1/100
Rijetko:	≥ 1/10 000 do < 1/1000
Vrlo rijetko:	< 1/10 000
Nije poznato:	Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Infekcije i infestacije

Često:	Herpes zoster
Manje česte nuspojave:	Oportunističke infekcije s potencijalnim smrtnim ishodom
Rijetko:	Sepsa (uključujući i sepsu s fatalnim ishodom)

Vrlo rijetke nuspojave: Herpes simpleks hepatitis, kriptokokna mikoza, histoplazmoza, citomegalovirusne infekcije (uključujući upalu pluća), diseminovani herpes simpleks, nokardioza, pneumonija pneumocystis jirovecii*
Nepoznato: Upala pluća, reaktivacija hepatitis B infekcije, pogoršanje hepatitis C infekcije.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Manje česte nuspojave: Maligni limfom*
Vrlo rijetke nuspojave: Sindrom lize tumora*

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma često: Trombocitopenija, leukopenija
Često: Anemija, pancitopenija, mijelosupresija, agranulocitoza
Rijetko: Megaloblastična anemija
Vrlo rijetke nuspojave: Aplastična anemija, eozinofilija, neutropenija, limfadenopatija (djelimično reverzibilna) i limfoproliferativne bolesti

Poremećaji imunološkog sistema

Manje česte nuspojave: Alergijske reakcije sve do anafilaktičkog šoka, imunosupresija
Vrlo rijetke nuspojave: Hipogamaglobulinemija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Rijetko: Diabetes mellitus

Psihijatrijski poremećaji

Manje česte nuspojave: Depresija
Rijetko: Promjene raspoloženja, prolazna kognitivna disfunkcija

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: Glavobolja, omaglica
Često: Pospanost, parestezija/ hipoestezija
Manje česte nuspojave: Hemipareza, zbunjenost, napadi (kod parenteralne primjene), encefalopatija*/leukoencefalopatija (kod parenteralne primjene)
Rijetko: Pareza, poremećaji govora, uključujući dizartriju i afaziju, mijelopatija (nakon lumbalne primjene)
Vrlo rijetke nuspojave: Slabost mišića i bolovi u ekstremitetima, promjene okusa (metalni okus), akutni aseptični meningitis, meningizam (paraliza, povraćanje), sindrom kranijalnog nerva.
Nepoznato: Neurotoksičnost, arahnoiditis, paraplegija, stupor, ataksija, demencija, povećani pritisak cerebrospinalnog likvora (CSF)

Intravenska primjena metotreksata također može izazvati akutni encefalitis i akutnu encefalopatiju s fatalnim ishodom.

Poremećaji oka

Često: Konjunktivitis
Rijetko: Poremećaj vida (djelimično teška, retinalna venska tromboza)
Vrlo rijetke nuspojave: Periorbitalni edem, blefaritis, epifora, fotofobija, prolazna sljepoća, gubitak vida

Srčani poremećaji

Vrlo rijetke nuspojave: Perikarditis, perikardijalna tamponada, perikardijalni izljev

Vaskularni poremećaji

Manje česte nuspojave: Vaskulitis, alergijski vaskulitis
Rijetko: Hipotenzija, tromboembolijske reakcije (uključujući arterijsku trombozu, cerebralnu trombozu, tromboflebitis, trombozu dubokih vena nogu)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Veoma često: Kašalj
Često: Plućne komplikacije zbog intersticijskog alveolitisa / pneumonitisa koje mogu biti fatalne (neovisno o dozi i trajanju terapije metotreksatom)
Manje česte nuspojave: Plućna fibroza, pleuralni izljev
Rijetko: Faringitis, respiratorni zastoj, plućna embolija
Vrlo rijetke nuspojave: Hronična intersticijska bolest pluća, reakcije slične bronhijalnoj astmi s kašljem, dispnejom i patološkim nalazom testa funkcije pluća
Nepoznato: Bol u prsima, hipoksija

Poremećaji probavnog sistema*

Veoma često: Gubitak apetita, dijareja (posebno unutar prvih 24 do 48 sati nakon primjene metotreksata), bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, upale i ulceracije sluznice usta i ždrijela mučnina (posebno unutar prvih 24 do 48 sati primjene metotreksata)
Manje česte nuspojave: Gastrointestinalne ulceracije i krvarenja, pankreatitis
Rijetko: Enteritis, gingivitis, melena
Vrlo rijetke nuspojave: Hematemeza
Nepoznato: Neinfektivni peritonitis, perforacija crijeva, glositis

Poremećaji jetre i žuči*

Veoma često: Povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), alkalne fosfataze, bilirubina
Manje česte nuspojave: Hepatotoksičnost, steatoza jetre, hronična fibroza jetre i ciroza jetre, snižen serumski albumin
Rijetko: Akutni hepatitis
Vrlo rijetke nuspojave: Akutna nekroza jetre, akutna hepatoliza, zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Veoma često: Alopecija
Često: Egzantem, eritem, svrab, fotoosjetljivost, ulceracije kože
Manje česte nuspojave: Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)*, teške manifestacije toksičnosti: herpetiformne erupcije kože, urtikarija, pojačana pigmentacija kože, noduloza, otežano zarastanje rana
Rijetko: Akne, petehije, ekhimoza, eritema multiforme, eritematozni osip, pojačana pigmentacija noktiju, oniholiza
Vrlo rijetke nuspojave: Furunkuloza, teleangiektazija, akutna paronihija
Nepoznato: Reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome [DRESS], dermatitis, ljuštenje kože / ekfolijativni dermatitis

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje česte nuspojave: Artralgija, mijalgija, osteoporoza
Rijetko: Stres frakture
Nepoznato: Osteonekroza, osteonekroza čeljusti (posljedica limfoproliferativnih poremećaja)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema*

Veoma često: Smanjen klirens kreatinina
Manje česte nuspojave: Nefropatija, zatajenje bubrega, cistitis s ulceracijama (eventualno s hematurijom), otežano pražnjenje mokraćnog mjehura, dizurija, oligurija, anurija
Rijetko: Hiperurikemija, povišene koncentracije uree i kreatinina u serumu, azotemija
Vrlo rijetke nuspojave: Hematurija, proteinurija

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Manje česte nuspojave: Malformacije fetusa
Rijetko: Pobačaj
Vrlo rijetke nuspojave: Smrt fetusa

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje česte nuspojave: Vaginalne ulceracije i upale
Rijetko: Oligospermija i poremećaji menstruacije
Vrlo rijetke nuspojave: Poremećaji oogeneze/spermatogeneze*, neplodnost*, poremećaji menstrualnog ciklusa, impotencija, vaginalni iscjedak, ginekomastija
Nepoznato: Urogenitalni poremećaj

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: Iscrpljenost, slabost
Vrlo rijetke nuspojave: Pireksija
Nepoznato: prehlada, edem, reakcija na mjestu primjene, nekroza na mjestu primjene

* U odjeljku 4.4 potražite detalje o teškim neželjenim efektima
Učestalost je veoma rijetka za niske doze metotreksata

Neželjeni efekti kod intratekalne primjene metotreksata

Toksičnost centralnog nervnog sistema koja se može javiti nakon intratekalne primjene metotreksata može se manifestovati na različite načine:

- akutni hemijski arahnoiditis (upala arahnoidne membrane) koji se iskazuje npr. glavoboljom, boli u leđima, ukočenošću vrata igroznicom;
- subakutna mijelopatija koju karakteriše parapareza/paraplegija (sa zahvaćenošću jednog ili više korijena spinalnih nerava);
- hronična leukoencefalopatija koja se manifestuje u vidu konfuzije, iritabilnosti, pospanosti, ataksije, demencije, napada i kome. Toksičnost centralnog nervnog sistema može nastaviti napredovati i dovesti do smrtnog ishoda.

Ima indikacija da kombinovana upotreba zračenja lobanje i primjene metotreksata intratekalnim putem povećava učestalost leukoencefalopatije. Nakon intratekalne primjene metotreksata, potrebno je pratiti moguće znakove neurotoksičnosti kod pacijenta (meningealna iritacija, privremena ili trajna paraliza, encefalopatija).

Intratekalno i intravenozno davanje metotreksata također može uzrokovati akutni encefalitis i akutnu encefalopatiju sa smrtnim ishodom.

Postoje izvještaji o pacijentima s periventrikularnim CNS limfomom kod kojih se razvila moždana kila tokom intratekalne primjene metotreksata.

Neželjeni efekti kod intramuskularne primjene metotreksata

Nakon intramuskularne primjene metotreksata, na mjestu uboda se mogu javiti lokalni neželjeni efekti (osjećaj žarenja na koži) ili oštećenje tkiva (formiranje sterilnog apscesa, nekroza masnog tkiva).

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene

odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba):.

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da se predoziranje metotreksatom obično događa nakon oralne primjene, ali su opisani slučajevi i nakon intravenske ili intramuskularne primjene. Prijavljeni su slučajevi predoziranja, ponekad s fatalnim ishodom. U ovim slučajevima predoziranja nakon oralne primjene, propisana sedmična doza je zabunom uzimana svakodnevno (odjednom ili u različitim pojedinačnim obrocima).

Simptomi nakon predoziranja oralnim ili intravenskim putem najčešće se odnose na hematopoetski i gastrointestinalni sistem. Naprimjer, javljaju se sljedeći znakovi i simptomi: leukopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, neutropenija, depresija koštane srži, mukozitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, mučnina, povraćanje, kao i ulceracije i krvarenja u gastrointestinalnom traktu. U pojedinim slučajevima nije bilo simptoma trovanja. Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon hroničnog predoziranja tokom samostalne primjene radi liječenja reumatoidnog artritisa i psorijaze. U tim slučajevima prijavljena je i sepsa, septički šok, zatajenje bubrega i aplastična anemija

Simptomi intratekalnog predoziranja generalno su poremećaji centralnog nervnog sistema, npr. glavobolja, mučnina i povraćanje, napadi ili grčevi te akutna encefalopatija. U nekim slučajevima nisu uočeni nikakvi simptomi. Prijavljeni su smrtni slučajevi i nakon intratekalnog predoziranja. U tim je slučajevima primijećena moždana hernijacija povezana s povećanim intrakranijalnim pritiskom i akutnom toksičnom encefalopatijom

Terapijske mjere u slučaju predoziranja

Za prevenciju i terapiju toksičnih neželjenih efekata dostupan je specifičan antidot kalcijum folinat.

a) Prevencija:

U slučaju primjene metotreksata u dozi od 100 mg/m² tjelesne površine, nakon terapije se obavezno daje kalcijum folinat. Dodatne informacije o doziranju i trajanju primjene kalcijum folinata potražite u specijaliziranoj medicinskoj literaturi.

b) Liječenje:

Liječenje simptoma toksičnosti kod liječenja niskom dozom metotreksata (pojedinačna doza metotreksata < 100 mg/m² tjelesne površine), koji se mogu pripisati deficitu tetrahidrofolatne kiseline: Odmah primijeniti 6 do 12 mg kalcijum folinata I.V. ili I.M. Zatim ponoviti nekoliko puta (najmanje četiri puta) istu dozu u intervalima trajanja 3 do 6 sati.

U specifičnim specijalističkim publikacijama potražite dodatne informacije o intenzivnoj primjeni kalcijum folinata (lijek za spašavanje) u slučaju usporenog izlučivanja metotreksata za vrijeme liječenja metotreksatom u srednjim i visokim dozama.

Što je duži razmak između primjene metotreksata i primjene kalcijum folinata, to je učinkovitost kalcijum folinata manja. Za određivanje optimalne doze i trajanja primjene kalcijum folinata, nužno je praćenje nivoa metotreksata u serumu.

U slučaju masivnog predoziranja, neophodna je hidracija i alkalizacija urina, kako bi se spriječila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubrežnim tubulama. Ako je intoksikacija prouzrokovana značajno usporenim eliminacijom (nivo metotreksata u serumu), na primjer zbog akutne renalne insuficijencije, treba razmisliti o hemodijalizi i/ili hemoperfuziji.

Učinkovit klirens metotreksata postiže se hemodijalizom s visokoprotočnim dijalizatorom. Ni standardna hemodijaliza niti peritonealna dijaliza nisu dovele do poboljšanja eliminacije metotreksata.

Slučajno intratekalno predoziranje može zahtijevati intenzivne sistemske protumjere:

Sistemska davanje visokih doza - ne davati intratekalno kalcijum folinata u visokim dozama! - primjena kalcijum folinata, alkalna diureza, brza drenaža cerebrospinalnog likvora te ventrikulo-lumbalna perfuzija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici - antimetaboliti - analozi folne kiseline - metotreksat
ATC kod: L01BA01

Kao analog folne kiseline, metotreksat spada u grupu antimetabolita. Ulazi u ćeliju mehanizmom aktivnog transporta redukovane folne kiseline i veže se čvrsto u ćeliji. Metotreksat kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat reduktazu i inhibira sintezu DNK i RNK. Taj enzim redukuje dihidrofolat u tetrahidrofolat, koji služi kao nosač C1-grupe u sintezi purinskih nukleotida i timidilata. Na taj način, metotreksat uzrokuje nakupljanje folata u ćelijama i tako inhibiše sintezu DNK, popravak DNK i reprodukciju ćelija. Izvanćelijske koncentracije slobodnog metotreksata od 10^{-8} mol/l i više inhibiraju sintezu timidilata, a koncentracije od 10^{-7} mol/l i više sintezu purina. Afinitet dihidrofolatne reduktaze za metotreksat za je značajno veći od afiniteta za folnu kiselinu ili dihidrofolnu kiselinu tako da ni velike količine folne kiseline koje se dodaju istovremeno uz metotreksat ne poništavaju djelovanje metotreksata. Pored toga, čini se da metotreksat uzrokuje porast unutarćelijskog deoksiadenozin trifosfata koji vjerovatno inhibira redukciju ribonukleotida i polinukleotidne ligaze, enzima koji učestvuje u sintezi DNK i popravci DNK.

Tkiva koja aktivno proliferiraju, npr. maligne ćelije, koštana srž, fetalne ćelije, ćelije sluznice usta i crijeva, spermatogonije te ćelije mokraćnog mjehura, obično su osjetljivija na taj učinak metotreksata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene, metotreksat se brzo i u potpunosti apsorbuje. Maksimalne koncentracije u serumu postižu se nakon 0,25 do 2 sata.

Bioraspoloživost kod intravenske i intramuskularne primjene je 100%.

Distribucija

Nakon intravenske primjene početni volumen distribucije iznosi približno 0,18 l/kg (18 % tjelesne težine), a u stanju dinamičke ravnoteže približno 0,4 do 0,8 l/kg (40 do 80 % tjelesne težine). Metotreksat se takmiči sa redukovanim folatima za aktivni transport putem prenosnika na ćelijskoj membrani. Kod koncentracije u serumu iznad 100 μ mol/l pasivna difuzija postaje glavni transportni put kojim se mogu postići djelotvorne unutarćelijske koncentracije. Metotreksat se veže na proteine plazme približno 50 %.

Metotreksat postiže najveće koncentracije u bubrezima, žučnom mjehuru, slezeni, jetri, koži te u tankom i debelom crijevu. Metotreksat polako prelazi u tzv. „third space“ (pleuralni izljev i ascites) i iz njega se polako oslobađa (što može dovesti do povećanja toksičnosti!). Tokom intravenske infuzije u stabilnom stanju, koncentracija metotreksata u CSF likvoru iznosi približno 1/30 koncentracije u plazmi u tako da je ispod terapijskog praga. Kod manifestne leukemične meningeoze kvocijent koncentracije u likvoru i plazmi raste za otprilike 10 puta. Nakon intratekalne injekcije doze ovisne o dobi, u CSF likvoru se postižu najviše koncentracije od 100 μ mol/l.

Male količine metotreksata pronađene su u pljuvački i ljudskom mlijeku; pored toga, metotreksat prelazi placentalnu barijeru.

Biotransformacija

Čini se da metotreksat u malim dozama ne podliježe značajnom metabolizmu. Velika doza metotreksata

se metabolizuje intrahepatički u 7-hidroksi-metotreksat i 2,4-diamino-10-metilpteroinatnu kiselinu, kao i intracelularno u poliglutamate metotreksata koji se mogu ponovo pretvoriti u metotreksat zahvaljujući hidrolitičkim enzimima. Ti metaboliti poliglutamata djeluju kao inhibitori reduktaze dihidrofolne kiseline i timidilatne sintetaze. Male količine poliglutamata metotreksata mogu duže vrijeme ostati u tkivu. Zadržavanje i produženo trajanje djelovanja tih aktivnih metabolita variraju ovisno o tipu ćelija, tkiva i tumora.

Terminalno poluvrijeme eliminacije kod primjene niskih doza metotreksata (≤ 30 mg/m² tjelesne površine) iznosi cca 3 do 10 sati. Kod terapije visokim dozama terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi 8 do 15 sati.

Kod pedijatrijskih pacijenata, koji su primali metotreksat za liječenje akutne limfatične leukemije (6,3 do 30 mg/m² tjelesne površine) poluvrijeme eliminacije je iznosilo 0,7 do 5,8 sati.

Eliminacija

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

Nakon intravenske injekcije, metotreksat se eliminiše nakon faze raspodjele koja traje nekoliko minuta tokom druge 12 do 24- satne faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 2 do 3 sata i tokom treće faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 12 do 24 sata. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega treba računati s usporenom eliminacijom koja može za posljedicu imati teške neželjene efekte. Utvrđena je dobra korelacija između klirensa metotreksata i endogenog klirensa kreatinina. Ukupni prosječni klirens metotreksata je 12 l/h, ali značajno varira i generalno je smanjen pri višim dozama. Sporija eliminacija predstavlja jedan od glavnih razloga toksičnosti metotreksata. Za sada nije poznat uticaj narušene funkcije jetre na izlučivanje metotreksata.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Hronična toksičnost

Toksični učinci u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti zabilježeni su tokom ispitivanja hronične toksičnosti kod miševa, štakora i pasa.

Reproduktivna toksikologija

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

Mutageni potencijal i potencijal za stvaranje tumora

Metotreksat indukuje *in vitro* i *in vivo* mutacije gena i hromozoma. Sumnja se na mutagene učinke kod čovjeka.

Tokom dugotrajnih ispitivanja kod štakora, miševa i hrčaka nije bilo znakova kancerogenog potencijala metotreksata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid, natrijum hidroksid (za prilagođavanje pH vrijednosti) i voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s lijekovima koji su navedeni u odjeljku 6.3.

Uočene su nekompatibilnosti metotreksata i citarabina, prednizolon natrijum fosfata i eventualno fluorouracila.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

Bočica je namijenjena za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek baciti nakon probijanja poklopca.

Rok trajanja nakon pripreme gotovog preparata

Budući da do sada nisu pribavljeni adekvatni rezultati o hemijskoj i fizičkoj stabilnosti proizvoda spremnog za upotrebu i uzevši u obzir mikrobiološko stajalište, pripremljeni proizvod treba iskoristiti odmah i uz zaštitu od svjetlosti s Ringerovom otopinom, 0,9%-nom otopinom natrijum hlorida i 5%-nom otopinom glukoze, kao i s vodom za injekcije. Ako se pripremljeni proizvod ne iskoristi odmah i ne čuva se od svjetlosti, korisnik je odgovoran za rok trajanja i uslove čuvanja.

Neiskorištenu otopinu za injekciju nakon primjene treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek METHOTREXATE PFIZER morate čuvati van dohvata i pogleda djece!

Čuvati na temperaturi nižoj od 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uputstvo o čuvanju razrijeđenog lijeka potražite u odjeljku 6.3.

6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

Prozirna staklena bočica s čepom od butil gume, aluminijskim prstenom i plastičnim "flip off" poklopcem. 5 plastičnih bočica sa 50mg/2ml metotreksata.

6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i drugo rukovanje

Trudnice ili žene koje planiraju trudnoćune smiju rukovati metotreksatom.

Sa svim predmetima s kojima metotreksat dođe u dodir mora se postupati kao s opasnim otpadom i moraju se odložiti na pravilan način. Preporučuje se spaljivanje otpadnog materijala.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Pfizer Inc
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001, 2192, SAD

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Bridgewest Perth Pharma Pty Ltd
15 Brodie Hall Drive
Bentley WA 6102 Australija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer BH d.o.o
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-11821/20 od 09.03.2022.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE
31.10.2024.godine