

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Metotreksat Remedica

2,5 mg

film tableta

INN: metotreksat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg metotreksata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 65 mg laktoze, monohidrata i 0,004 mg Sunset yellow FCF.

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žute, okrugle film tablete, sa logom Remedica na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Terapija održavanja za akutnu limfoblastnu leukemiju (ALL) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenta.
- Psorijaza kod odraslih:
 - psorijaza sa velikim plakom, raširena i otporna na konvencionalne načine liječenja (PUVA terapija, retinoidi),
 - psorijatička eritroderma
 - generalizovana pustularna psorijaza.

S obzirom na nepouzdanosti koje se odnose na dugoročnu bezbjednost, trebalo bi pažljivo razmotriti rizike i prednosti liječenja prije početka liječenja kod pacijenata ispod 50 godina starosti.

- Aktivni reumatoidni artritis.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba da prepisuje samo ljekar sa stručnim znanjem o upotrebi metotreksata i temeljnim razumijevanjem rizika liječenja metotreksatom.

Važno upozorenje o doziranju metotreksata

U liječenju akutne limfoblastne leukemije, reumatoidnog artritisa i psorijaze, lijek Metotreksat Remedica se **mora uzimati samo jednom nedjeljno**. Greške u doziranju prilikom upotrebe lijeka Metotreksat Remedica mogu rezultovati ozbiljnim neželjenim reakcijama, uključujući i smrt. Molimo vas da ovaj odjeljak sažetka karakteristika lijeka pročitate veoma pažljivo.

Doziranje

Pacijentima bi trebalo naglasiti potrebu za pridržavanjem propisane doze i opasnost od svakodnevnog uzimanja. Stoga se preporučuje da se na receptu navede dan u nedjelji kada bi trebalo uzimati metotreksat (pogledati odjeljak 4.4).

Lice koja propisuje bi trebalo da se uvjeri da su pacijenti ili njegovatelji u stanju da prate nedjeljni raspored doziranja.

Održavanje liječenja za akutnu limfoblastnu leukemiju:

Odrasli: 20 do 40 mg/m² jednom nedjeljno.

Pedijatrijski pacijenti: 20 mg/m² jednom nedjeljno.

Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.

Lice koje propisuje bi trebalo da navede dan unosa na receptu.

Lijek Metotreksat Remedica ne bi trebalo davati pedijatrijskim pacijentima koji nisu u stanju da bezbjedno progutaju tabletu.

Napomena: Doziranje varira u zavisnosti od protokola i trebalo bi da bude prilagođeno prema kliničkom odgovoru i hematološkoj toleranciji.

Metotreksat bi kod pedijatrijskih pacijenata trebalo koristiti oprezno. Liječenje bi trebalo da prati trenutno objavljene protokole liječenja za pedijatrijske pacijente.

Doze su obično zasnovane na pacijentovoj površini tijela (BSA) i liječenje održavanjem predstavlja dugoročno liječenje.

Deramatologija:

7.5 do 25 mg nedjeljno ili 3 do 10 tableta nedjeljno, u pojedinačnoj dozi.

Lice koje propisuje bi trebalo da navede dan unosa na receptu.

Reumatologija:

7.5 do 25 mg nedjeljno ili 3 do 10 tableta nedjeljno, u pojedinačnoj dozi.

Bez obzira na indikaciju, početak liječenja i prilagođavanja doze bi trebalo da budu postepeni u podiocima od 2.5 do 5 mg nedjeljno u trajanju od 4 do 6 nedjelja, ne premašujući 25 mg nedjeljno.

Lice koje propisuje bi trebalo da navede dan unosa na receptu.

Suplementacija folnom kiselinom:

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom ili psorijazom, suplementacija folnom kiselinom ili folinskom kiselinom može smanjiti toksičnost metotreksata, poput gastrointestinalnih simptoma, stomatitisa, alopecije i povišenih jetrenih enzima.

Za vrijeme liječenja metotreksatom (čak i niskom dozom) preporučuje se suplementacija folnom kiselinom od ≥ 5 mg nedjeljno.

Bez obzira na izbor rasporeda doziranja folne kiseline, folnu kiselinu ne bi trebalo uzimati na dan nedjeljne doze metotreksata.

Prije suplementacije folnom kiselinom, preporučuje se provjera nivoa vitamina B12, naročito kod odraslih iznad 50 godina starosti, s obzirom da primjena folne kiseline može maskirati manjak vitamina B12.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem bubrega - prilagođavanja doze

Metotreksat se u velikoj mjeri izlučuje putem bubrega i stoga bi ga kod pacijenata sa oštećenjem bubrega trebalo koristiti oprezno (pogledati odjeljke 4.3 i 4.4). Možda će biti potrebno da doktor opšte prakse prilagodi dozu kako bi spriječio akumulaciju lijeka. U donjoj tabeli prikazane su preporučene početne doze za pacijente sa oštećenjem bubrega; doziranje može zahtijevati dalje prilagođavanje usljed značajne interindividualne farmakokinetičke varijabilnosti.

Klirens kreatinina (mL/min)	% doze koji treba primijeniti
>60	100
30-59	50
<30	Nemojte upotrebljavati metotreksat

Način primjene

Oralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

Lijek Metotreksat Remedica je kontraindikovano u sljedećim situacijama:

- ozbiljno oštećenje bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) (pogledati odjeljke 4.2 i 4.4)
- ozbiljno oštećenje jetre, akutni zastoj jetre (pogledati odjeljak 4.4),
- hronični respiratorni zastoj,

Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.

- dojenje,
- trudnoća kod neonkoloških indikacija (pogledati odjeljak 4.6),
- u kombinaciji sa živim atenuisanim vakcinama, probenecidom, trimetoprimom (samostalno ili u kombinaciji sa suframetoksazolom), acitrecinom, acetilsalicilnom kiselinom korišćenom u analgetičkim, antipiretičkim ili antiinflamatornim dozama kada se metotreksat koristi u dozama većim od 20 mg nedjeljno (pogledati odjeljak 4.5.),
- sindrom stečene imunodeficijencije
- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji od ekscipijenasa navedenih u odjeljku 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lice koje propisuje lijek treba navesti na receptu dan primjene lijeka.

Lice koje propisuje lijek bi trebalo da se uvjeri da pacijenti razumiju da Metotreksat treba uzimati samo jednom nedjeljno.

Pacijenti bi trebalo da budu svjesni važnosti pridržavanja primjene lijeka jednom nedjeljno.

Pacijentima bi trebalo naglasiti učestalost doziranja metotreksata od jednom nedjeljno (pogledati odjeljak 4.2). Postoji rizik od potencijalno fatalne toksičnosti od uzimanja metotreksata svakodneвно (pogledati odjeljak 4.9) umjesto nedjeljno, naročito kod pacijenata starije životne dobi. Preporučuje se navođenje dana u nedjelji kada bi trebalo uzeti lijek Metotreksat Remedica na receptu kako bi se izbjegla bilo kakva konfuzija koja bi mogla dovesti do slučajnog uzimanja prevelike doze.

Pacijente bi trebalo obavijestiti o potencijalnim prednostima i rizicima upotrebe metotreksata (uključujući rane znake i simptome toksičnosti), potrebe za traženjem hitnog medicinskog savjeta ukoliko se takvi znaci ili simptomi pojave kao i o potrebi za pažljivim praćenjem, uključujući redovne laboratorijske testove za praćenje toksičnosti lijeka.

Kod pacijenata koji puše i/ili imaju određene bronhopulmonalne smetnje, naročito bronhiektazu ili fibrozu, prije početka liječenja preporučuje se procjena respiratorne funkcije. U svakom slučaju, prije početka liječenja metotreksatom trebalo bi uraditi rendgen grudnog koša.

U toku liječenja i čak i pri niskim dozama može doći do povrede pluća indukovane metotreksatom, uključujući akutnu ili hroničnu intersticijalnu pneumoniju. Nije uvijek potpuno reverzibilna. Pacijenti sa reumatoidnim artritismom su u riziku od razvoja reumatoidnog oboljenja pluća, koje se često dovodi u vezu sa intersticijalnim oboljenjem pluća. Metotreksat može da pogorša ovo osnovno oboljenje pluća. Početak sugestivnih simptoma (suvi kašalj, dispneja, povišena temperatura) bi trebalo da vodi do odgovarajućih pregleda i, ukoliko je potrebno, prekida liječenja.

Pored toga, zabilježeni su slučajevi pulmonalne alveolarne hemoragije kada se metotreksat koristi za reumatološke i povezane indikacije. Ovo stanje se takođe može dovesti u vezu sa vaskulitisom i drugim komorbiditetima. Testove bi trebalo razmotriti u najkraćem mogućem roku ukoliko je pulmonalna alveolarna hemoragija suspektna kako bi dijagnoza bila potvrđena.

Zbog svojih imunosupresivnih svojstava, metotreksat može ubrzati nastanak infektivnih komplikacija, uključujući potencijalno fatalne oportunističke infekcije, poput *Pneumocystis carinii* pneumonije. Stoga je važno:

- tražiti fokus infekcije i, ukoliko je potrebno, iskorijeniti ga prije početka liječenja,
- obezbijediti redovno praćenje, s obzirom da do infekcija može doći u bilo kom trenutku za vrijeme liječenja.

Metotreksat bi kod ljudi sa aktivnim peptičkim ulkusom trebalo koristiti sa ekstremnim oprezom. Liječenje bi trebalo prekinuti ukoliko dođe do ozbiljnog stomatitisa ili peptičkog ulkusa.

Poput ostalih hemioterapijskih lijekova, metotreksat može indukovati sindrom lize tumora kod pacijenata sa rapidno rastućim tumorima. Odgovarajuće pomoćne i farmakološke mjere mogu spriječiti ili olakšati ovu komplikaciju.

Plodnost, trudnoća i laktacija

Plodnost

Zabilježeno je da metotreksat uzrokuje oštećenje plodnosti, oligospermiju, menstrualnu disfunkciju i amenoreju kod ljudi za vrijeme i tokom kratkog perioda nakon prekida liječenja, utičući na spermatogenezu i ovogenezu tokom perioda njegove primjene - čini se da su dejstva reverzibilna po prekidu liječenja (vidjeti odjeljak 4.6 i 4.8).

Teratogenost - Reproductivni rizik

Metotreksat uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije kad se primjenjuje kod trudnica. Stoga bi sa pacijentkinjama u reproduktivnom dobu trebalo diskutovati o mogućim dejstvima na reprodukciju, gubitku trudnoće i kongenitalnim malformacijama (pogledati odjeljak 4.6). Kod neonkoloških indikacija, prije upotrebe lijeka Metotreksat Remedica mora biti potvrđeno odsustvo trudnoće. Ukoliko se liječe žene u seksualno zreloj dobi, za vrijeme liječenja i najmanje šest mjeseci nakon toga mora biti korišćena efikasna kontracepcija.

Za savjet za muškarce koji se odnosi na kontracepciju, pogledati odjeljak 4.6. Slučajevi neočekivane ozbiljne depresije koštane srži (neki sa fatalnim ishodom), depresije koštane srži i gastrointestinalne toksičnosti zabilježeni su sa istovremenom primjenom metotreksata i NSAIA (pogledati odjeljak 4.5).

Slučajevi jetrene fibroze i ciroze zabilježeni su sa produženom upotrebom niske doze metotreksata. Ove komplikacije mogu i ne moraju biti dovedene u vezu sa kliničkim simptomima ili abnormalnim testovima funkcije jetre.

Zabilježene su reaktivacija HBV ili pogoršanje HCV infekcije, ponekad sa fatalnim ishodom. Neki slučajevi su se dogodili nakon prekida primjene metotreksata.

Kod pacijenata sa istorijom hepatitisa B ili C, visokim nivoima antitijela, antigena i pozitivnim PCR testom (prisustvo virusne DNK) bi trebalo odložiti početak liječenja.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, deficijencije Lapp-laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

Metotreksat ne bi trebalo koristiti u kombinaciji sa fenitoinom (fosfenitoinom), penicilinima, tedizolidom, ciprofloksacinom, olaparibom i azotnim oksidom.

Upotreba metotreksata u dozama većim od 20 mg nedjeljno se ne preporučuje u kombinaciji sa ketoprofenom, ostalim NSAILima ili inhibitorima protonske pumpe (pogledati odjeljak 4.5).

Mjere opreza prilikom upotrebe

Liječenje metotreksatom zahtijeva pažljivo praćenje pacijenata. Učestalost i ozbiljnost neželjenih dejstava mogu zavistiti od doze ili učestalosti primjene; s druge strane, neželjena dejstva se mogu javiti pri bilo kojoj dozi i za sve vrijeme trajanja liječenja.

Većina ovih dejstava je reverzibilna ukoliko se rano otkrije; ukoliko se zaista jave, dozu bi trebalo smanjiti ili liječenje prekinuti.

Liječenje metotreksatom bi trebalo ponovo započeti oprezno i isključivo ukoliko je neophodno, nakon pažljive procjene očekivane prednosti i uz posebno praćenje rizika od ponavljanja toksičnosti.

Zahtijeva se redovno laboratorijsko praćenje

- hematološkog statusa (KKS, trombociti): praćenje svakih 15 dana tokom prva 3 mjeseca, nakon toga na mjesečnom nivou;
- renalnog statusa (urea, kreatinin), statusa jetre (albumin, transaminaze, bilirubin): mjesečno praćenje.

Učestalije praćenje potrebno je za vrijeme antineoplastičnog liječenja.

Kod pacijenata koji primaju nisku dozu metotreksata može doći do pojave malignog limfoma. Do spontane regresije limfoma može doći nakon prekida liječenja metotreksatom, što čini hemioterapiju nepotrebnom. U suprotnom, trebalo bi započeti odgovarajuću hemioterapiju.

Suplementacija folnom kiselinom

Manjak folata može povećati toksičnost metotreksata.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom ili psorijazom, suplementacija folnom kiselinom ili folinskom kiselinom može smanjiti toksičnost metotreksata, poput gastrointestinalnih simptoma, stomatitisa, alopecije i povišenih jetrenih enzima.

Za vrijeme liječenja metotreksatom (čak i niskom dozom) preporučuje se suplementacija folnom kiselinom pri dozi od ≥ 5 mg nedjeljno. Bez obzira na izbor rasporeda doziranja folne kiseline, folnu kiselinu ne bi trebalo uzimati na dan nedjeljne doze metotreksata.

Prije suplementacije folnom kiselinom, preporučuje se provjera nivoa vitamina B12, naročito kod odraslih iznad 50 godina starosti, s obzirom da primjena folne kiseline može maskirati manjak vitamina B12.

Gastrointestinalna toksičnost

U slučaju povraćanja, dijareje ili stomatitisa koji rezultuju dehidracijom, trebalo bi prekinuti primjenu metotreksata do potpunog oporavka.

Hematološka toksičnost

Metotreksat može indukovati izolovanu citopeniju (anemiju, neutropeniju ili trombocitopeniju), pancitopeniju i aplastičnu anemiju. Metotreksat bi kod pacijenata sa preegzistentnim hematopoetičkim poremećajima trebalo koristiti oprezno (pogledati odjeljak 4.5). Može doći do pojave kliničkih sekvela, poput povišene temperature, infekcija i krvarenja na različitim mjestima. Primjenu Metotreksata bi trebalo odmah prekinuti ukoliko postoji značajna promjena u krvnoj slici.

Toksičnost jetre

Metotreksat može da izazove akutni hepatitis, ponekad rani, i fibrozu ili čak cirozu nakon dugotrajne upotrebe (obično ≥ 2 godine). Ciroza se češće primjećuje u kontekstu psorijaze nego reumatoidnog artritisa: kada postoji rizik od fibroze jetre (posebno kod pacijenata liječenih od psorijaze), potrebu za biopsijom jetre prije ili tokom liječenja metotreksatom treba procijeniti u svjetlu aktuelnih naučnih dostignuća. Procjena treba da razlikuje pacijete bez faktora rizika i pacijente sa faktorima rizika kao što su prekomjerna konzumacija alkohola, perzistentan rast jetrenih enzima, porodičnu istoriju nasljednih poremećaja jetre, dijabetes, gojaznost i prethodni kontakt sa hepatotoksičnim lijekovima ili hemikalijama i produženo liječenje metotreksatom.

Zbog mogućnosti hepatotoksičnog efekta, preporučuje se izbjegavanje konzumacije alkohola tokom liječenja.

Faktori predispozicije za cirozu uključuju ukupnu kumulativnu dozu metotreksata, unos alkohola, gojaznost, dijabetes i starost. Hronični hepatitis B ili C mogu takođe potencirati rizik (da se u principu istraži prije početka liječenja).

Iako se ciroza može razviti u odstustvu abnormalnih testova funkcije jetre, uporne abnormalnosti u testovima funkcije jetre (posebno transaminaza) ili početak hipoalbuminemije ($< 33\text{g/L}$), trebalo bi da podstaknu da se ponovo razmotri kontinuitet liječenja metotreksatom. Odluka treba da uzme u obzir individualni korist/rizik odnos na osnovu biopsije jetre (aspiraciona biopsija finom iglom, FNAB) ako je potrebno.

Jednokratno povećanje transaminaza do dva puta od gornje granice normale je uobičajeno i dozvoljava prilagođavanje doze.

Infekcije i poremećaji imunog sistema

Metotreksat bi u slučaju aktivne infekcije trebalo koristiti s velikim oprezom. Metotreksat je kontraindikovan kod sindroma stečene imunodeficijencije. Kod ostalih vrsta imunodeficijencije, odnos korist/rizik metotreksata bi prije primjene trebalo pažljivo procijeniti.

Mogu se javiti potencijalno fatalne oportunističke infekcije, uključujući Pneumocystis carinii. Mogućnost Pneumocystis carinii pneumonije bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa pulmonalnim simptomima.

Vakcinacija

Vakcinacija živim vakcinama je kontraindikovana. Zabilježeni su slučajevi diseminacije nakon upotrebe živih atenuisanih vakcina (rubeola, velike boginje).

Neurološki poremećaji:

Slučajevi leukoencefalopatije opisani nakon nekoliko godina liječenja, od kojih su neki fatalni su takođe zabilježeni kod pacijenata koji su primili oralni metotreksat.

U slučaju pojave simptoma koji ukazuju na leukoencefalopatiju, najvažnije je obustaviti liječenje i obaviti dodatne testove (naročito MR).

Pulmonalna toksičnost

Pulmonalni znaci poput kašlja, koji može biti suv, povišene temperature, bola u grudima, dispneje, hipoksije, infiltrata na rendgenskom snimku grudnog koša ili nespecifičnog oboljenja pluća do kojih je došlo za vrijeme liječenja metotreksatom mogu biti znaci potencijalno opasnog stanja koje zahtijeva hospitalizaciju. Takvi simptomi zahtijevaju odgovarajuće ispitivanje i, ukoliko je potrebno, prekid liječenja. Do oštećenja pluća može doći pri bilo kojim dozama. Trebalo bi isključiti prisustvo infekcije respiratornog trakta.

Nefrotoksičnost

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, liječenje metotreksatom bi trebalo započeti sa velikim oprezom i pri smanjenim dozama, s obzirom da ovo stanje usporava eliminaciju metotreksata. S obzirom da se metotreksat u prvom redu eliminiše putem bubrega, u prisustvu oštećenja bubrega bi trebalo očekivati povišene nivoe u serumu, što može dovesti do ozbiljnih neželjenih dejstava.

Ukoliko je oštećenje bubrega suspektno (npr. kod pacijenata starije životne dobi), preporučuju se kraći intervali praćenja. Ovo naročito važi u slučaju istovremenog liječenja medicinskim proizvodima koji utiču na eliminaciju metotreksata, dovode se u vezu sa povredom bubrega (npr. NSAID) ili mogu potencijalno dovesti do smanjene hematopoeze.

Ukoliko su prisutni faktori rizika, poput bubrežne disfunkcije, uključujući blago oštećenje bubrega, istovremena primjena sa NSAIDima se ne preporučuje. Dehidratacija takođe može povećati toksičnost metotreksata.

Tamo gdje je to moguće, trebalo bi izbjegavati istovremenu upotrebu inhibitora protonske pumpe (PPI) i visoke doze metotreksata i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega bi trebalo postupati oprezno.

Toksičnost kože

Ozbiljne reakcije na koži, neke sa fatalnim ishodom, zabilježene su u danima nakon primjene metotreksata.

Kliničko i laboratorijsko praćenje

Pacijente koji uzimaju metotreksat bi trebalo redovno pratiti kako biste obezbijedili brzo identifikovanje neželjenih reakcija.

Prije početka liječenja trebalo bi obaviti sljedeća testiranja: kompletnu krvnu sliku, uključujući broj krvnih pločica, testove funkcije jetre, skrining za HBC ili HCV infekciju, procjenu funkcije bubrega i rendgen grudnog koša.

Redovna procjena funkcije bubrega preporučuje se zbog potencijalne nefrotoksičnosti metotreksata i potrebe za prilagođavanjem doziranja ili čak i prekida liječenja metotreksatom u slučaju pogoršanja funkcije bubrega, bilo da je povezano sa metotreksatom ili ne.

Testovi funkcije pluća

Testovi funkcije pluća mogu biti od pomoći ukoliko je suspektna pulmonalno oboljenje pluća (npr. intersticijalno oboljenje pluća), naročito prije početka liječenja.

Određivanja metotreksata

Određivanje metotreksata u serumu može značajno da smanji toksičnost i mortalitet, s obzirom da dozvoljava prilagođavanje doze metotreksata i implementaciju korektivnih mjera.

Pacijenti sa sljedećim stanjima imaju predispoziciju za povišene ili produžene nivoe metotreksata, koje bi trebalo provjeravati u redovnim intervalima: pleuralna efuzija, ascites, gastrointestinalna opstrukcija, prethodno liječenje cisplatinom, dehidratacija, acidurija, oštećenje bubrega.

Neki pacijenti mogu pokazivati smanjen klirens metotreksata u odsustvu ovih stanja. Važno je identifikovati ove pacijente u roku od 48 sati, s obzirom da toksičnost metotreksata možda neće biti reverzibilna osim ukoliko se odgovarajuće liječenje folinskom kiselinom započne u roku od 42 do 48 sati.

Praćenje nivoa metotreksata razlikuje se od ustanove do ustanove. Trebalo bi da uključuje određivanje metotreksata na 24, 48 ili 72 sata i procjenu brzine smanjenja metotreksata u serumu (za određivanje dužine liječenja folinskom kiselinom).

Gerijatrijska upotreba

Zbog potencijalnog oštećenja jetre i bubrega i smanjenih rezervi folata, kod pacijenata starije životne dobi bi trebalo primijenjivati relativno niske doze i ove pacijente bi trebalo pažljivo pratiti za rane znake toksičnosti medicinskog proizvoda.

Slučajevi fatalne toksičnosti zabilježeni su nakon dnevnog umjesto nedjeljnog unosa metotreksata, uglavnom kod pacijenata starije životne dobi ili pacijenata sa kognitivnim ili vizuelnim oštećenjem.

Ekscipijensi

Ovaj proizvod sadrži laktozu. Pacijenti sa nasljednim problemima intolerancija na galaktozu, deficijencije Lapp-laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

INTERAKCIJE ZAJEDNIČKE ZA SVE NEFROTOKSIČNE LIJEKOVE

Kombinovana upotreba medicinskih proizvoda koji se pojedinačno povezuju sa renalnom toksičnošću povećava rizik od nefrotoksičnosti. Ukoliko je takva kombinacija neophodna, trebalo bi ponovo uvesti laboratorijsko praćenje funkcije bubrega.

Medicinski proizvodi na koje se ovo odnosi uglavnom uključuju jodirane kontrastne medijume, aminoglikozide, organoplatinumska jedinjenja, visoku dozu metotreksata, određene antivirusne lijekove (poput „ciklovira“ ili foskarneta), pentamidin, ciklosporin ili takrolimus.

INTERAKCIJE ZAJEDNIČKE ZA SVE CITOTOKSIČNE LIJEKOVE

Kontraindikovane kombinacije (pogledati odjeljak 4.3)

+ Žive atenuisane vakcine (BCG, rotavirus, žuta groznica, zauške, morbile, rubeola, varicella zoster, živa atenuisana influenza)

Rizik od potencijalno fatalnog generalizovanog oboljenja indukovano vakcinom najmanje šest mjeseci nakon prekida hemioterapije.

Kombinacije koje se ne preporučuju (pogledati odjeljak 4.4)

+ Fenitoin (i ekstrapolacijom fosfenitoin)

Rizik od napada usljed smanjene gastrointestinalne apsorpcije samostalnog fenitoina indukovanih metotreksatom ili rizik od povećane toksičnosti ili gubitka efikasnosti metotreksata kao rezultat fenitoin- ili fosfenitoin-indukovanog porasta u njegovom jetrenom metabolizmu.

+ Olaparib

Rizik od povećane mijelosupresije indukovane metotreksatom.

Kombinacije koje podliježu mjerama opreza prilikom upotrebe

+ Antagonisti vitamina K

Povećan rizik od tromboze i krvarenja tokom neoplastičnog oboljenja. Pored toga, moguća interakcija između antagonista vitamina K i hemioterapije. Češće praćenje INR.

Kombinacije koje bi trebalo uzeti u obzir

+ Imunosupresanti (ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus, temsirolimus)

Prekomjerna imunosupresija uz rizik od limfoproliferativnog sindroma.

+ Flukitozin

Rizik od povećane hematološke toksičnosti.

INTERAKCIJE SPECIFIČNE ZA METOTREKSAT

Kontraindikovane kombinacije (pogledati odjeljak 4.3)

+ Acitrecin

Rizik od povećane hepatotoksičnosti metotreksata.

+ Probenecid

Povećana toksičnost metotreksata: inhibicija renalne tubularne sekrecije metotreksata pomoću probenecida.

+ Trimeotoprim

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjena renalna ekskrecija i inhibicija dihidrofolat-reduktaze).

**Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.**

+ Acetilsalicilna kiselina koja se koristi u analgetičkim, antiperitičkim ili antiinflamatornim dozama: metotreksat korišćen pri dozama većim od 20 mg nedjeljno

Povećana toksičnost metotreksata, naročito hematološka (smanjen renalni klirens pomoću acetilsalicilne kiseline).

Kombinacije koje se ne preporučuju (pogledati odjeljak 4.4)

+ Ketoprofen: sa metotreksatom korišćenim pri dozama većim od 20 mg nedjeljno

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjen renalni klirens metotreksata pomoću antiinflamatornih lijekova). Između prekida ili početka liječenja ketoprofenom i uzimanja metotreksata bi trebalo opservirati interval od najmanje 12 sati.

+ Ostali NSAIL: sa metotreksatom korišćenim pri dozama većim od 20 mg nedjeljno

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjen renalni klirens metotreksata pomoću antiinflamatornih lijekova).

+ Penicilini

Potencijacija i povećana hematološka toksičnost metotreksata: inhibicija renalne tubularne sekrecije metotreksata pomoću penicilina.

+ Ciprofloksacin

Povećana toksičnost metotreksata putem inhibicije njegove renalne tubularne sekrecije pomoću ciprofloksacina.

+ Inhibitori protonske pumpe: sa metotreksatom korišćenim pri dozama većim od 20 mg nedjeljno

Rizik od povećane toksičnosti metotreksata usljed smanjene eliminacije.

+ Tedizolid

Rizik od povišenih nivoa metotreksata u plazmi kao rezultat povećane apsorpcije sa oralnim tedizolidom ili smanjena eliminacija sa IV tedizolidom.

+ Azotni oksid

Upotreba azotnog oksida pojačava dejstvo metotreksata na metabolizam folata, rezultujući povećanom toksičnošću poput ozbiljne, nepredvidive mijelosupresije i stomatitisa. Iako ovo dejstvo može biti smanjeno primjenom kalcijum-folinata, istovremenu upotrebu azotnog oksida i metotreksata bi trebalo izbjegavati.

Kombinacije koje podliježu mjerama opreza prilikom upotrebe

+ Sulfonamidni antibiotici

Povećana hematološka toksičnost metotreksata.

Određivanje nivoa metotreksata u plazmi. Prilagođavanje doze ukoliko je potrebno za vrijeme kombinovanog liječenja i nakon prekida istog.

+ Acetilsalicilna kiselina korišćena u antiplateletnim dozama: sa metotreksatom korišćenim pri dozama većim od 20 mg nedjeljno:

Povećana toksičnost metotreksata, naročito hematološka (smanjenje renalnog klirensa pomoću acetilsalicilne kiseline). Nalaz krvne slike na nedjeljnom nivou tokom prvih nedjelja kombinovanog liječenja. Pojačano praćenje u slučaju (čak i neznatnog) pogoršanja renalne funkcije i kod pacijenata starije životne dobi.

+ Acetilsalicilna kiselina korišćena u analgetičkim, antipiretičkim ili antiinflamatornim dozama: sa metotreksatom korišćenim pri dozama manjim od ili jednakim 20 mg nedjeljno:

Povećana toksičnost metotreksata, naročito hematološka (smanjenje renalnog klirensa pomoću acetilsalicilne kiseline). Nalaz krvne slike na nedjeljnom nivou tokom prvih nedjelja kombinovanog liječenja. Pojačano praćenje u slučaju (čak i neznatnog) pogoršanja renalne funkcije i kod pacijenata starije životne dobi.

+ NSAILi (izuzev acetilsalicilne kiseline): metotreksat korišćen u niskim dozama manjim od ili jednakim 20 mg nedjeljno

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjen renalni klirens metotreksata pomoću antiinflamatornih lijekova).

Nalaz krvne slike na nedjeljnom nivou tokom prvih nedjelja kombinovanog liječenja.

Pojačano praćenje u slučaju (čak i neznatnog) pogoršanja renalne funkcije i kod pacijenata starije životne dobi.

+ Ciklosporin

Povećana toksičnost metotreksata i ciklosporina sa povišenim kreatininom u serumu: recipročno smanjenje u klirensu oba lijeka.

Određivanje nivoa ciklosporina i metotreksata u krvi. Prilagodavanje doze ukoliko je potrebno za vrijeme kombinovanog liječenja i nakon prekida istog.

+Ponatinib

Rizik od povišenih koncentracija metotreksata u plazmi usljed porasta njegove intestinalne apsorpcije pomoću ponatiniba. Pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje za vrijeme kombinovanog liječenja.

Kombinacije koje bi trebalo uzeti u obzir

+ Inhibitori protonske pumpe sa metotreksatom korišćenim pri dozama manjim od 20 mg nedjeljno:

Rizik od povećane toksičnosti metotreksata usljed smanjene eliminacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu/Kontracepcija kod žena

Žene ne smiju ostati u drugom stanju za vrijeme liječenja metotreksatom i efikasna kontracepcija se mora koristiti za vrijeme liječenja metotreksatom i najmanje 6 mjeseci nakon istog (pogledati odjeljak 4.4). Prije početka liječenja, žene u reproduktivnom dobu moraju biti obaviještene o riziku od malformacija koje se dovode u vezu sa metotreksatom i bilo kakva postojeća trudnoća mora biti isključena sa sigurnošću, preduzimanjem odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću. Za vrijeme liječenja, testove na trudnoću bi trebalo ponavljati u skladu sa kliničkim zahtjevima (npr. nakon bilo kakve pauze u kontracepciji). Pacijentkinje u reproduktivnom dobu moraju biti posavjetovane u vezi sa prevencijom i planiranjem trudnoće.

Kontracepcija kod muškaraca

Nije poznato da li je metotreksat prisutan u spermi. Pokazalo se da je metotreksat genotoksičan u studijama sprovedenim na životinjama, tako da rizik od genotoksičnih dejstava na ćelije sprema ne može biti isključen u potpunosti. Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti roditelja niskoj dozi metotreksata (manje od 30 mg nedjeljno). Za veće doze nema dovoljno podataka da bi se izvršila procjena rizika od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti roditelja.

Kao mjere opreza, seksualno aktivnim pacijentima muškog pola ili njihovim partnerkama se preporučuje upotreba pouzdane kontracepcije za vrijeme liječenja pacijenta muškog pola i najmanje 6 mjeseci nakon prekida metotreksata. Muškarci ne bi trebalo da doniraju spermiju za vrijeme liječenja ili 6 mjeseci nakon prekida metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindikovano u trudnoći kod neonkoloških indikacija (pogledati odjeljak 4.3). Ukoliko za vrijeme liječenja metotreksatom i šest mjeseci nakon istog dođe do trudnoće, trebalo bi dati medicinski savjet u vezi sa rizikom od štetnih dejstava po dijete koja se dovode u vezu sa liječenjem i trebalo bi obaviti ultrasonografske preglede kako bi se potvrdio normalan razvoj fetusa. U studijama sprovedenim na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, naročito tokom prvog trimestra (pogledati odjeljak 5.3). Pokazalo se da je metotreksat teratogen po ljude; zabilježeno je da uzrokuje smrt fetusa, pobačaje i/ili kongenitalne abnormalnosti (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, povezane sa centralnim nervnim sistemom i ekstremitetima).

Metotreksat predstavlja moćan humani teratogen koji se dovodi u vezu sa povećanim rizikom od spontanih pobačaja, restrikcijom intrauterinog rasta i kongenitalnim malformacijama u slučaju izloženosti za vrijeme trudnoće.

- Spontani pobačaji zabilježeni su kod 42.5% trudnica izloženih liječenju niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg nedjeljno), u poređenju sa zabilježenom stopom od 22.5% kod pacijenata sa istim oboljenjem liječenim drugim lijekovima izuzev metotreksata.
- Do velikih defekata na rođenju došlo je kod 6.6% živorođenih kod žena izloženih liječenju niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg nedjeljno) za vrijeme trudnoće, u poređenju sa približno 4% živorođenih kod pacijenata sa istim oboljenjem liječenim drugim lijekovima izuzev metotreksata.

Dostupno je nedovoljno podataka za izloženost metotreksatu za vrijeme trudnoće veću od 30 mg nedjeljno, ali očekuju se veće stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija, naročito pri dozama koje se uobičajeno koriste u onkološkim indikacijama.

Kada je metotreksat prekinut prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

Kada se koristi kod onkoloških indikacija, metotreksat ne bi trebalo davati za vrijeme trudnoće, naročito tokom prvog trimestra trudnoće. U svakom pojedinačnom slučaju, korist liječenja mora biti izvagana nasuprot mogućem riziku po fetus. Ukoliko se lijek koristi za vrijeme trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju za vrijeme uzimanja metotreksata, pacijentkinju bi trebalo obavijestiti o potencijalnom riziku po fetus.

Dojenje

Metotreksat se izlučuje u humano mlijeko i može uzrokovati toksičnost kod dojene novorođenčadi; kontraindikovano je za vrijeme dojenja i dojenje bi trebalo prekinuti za vrijeme liječenja (pogledati odjeljak 4.3.)

Plodnost

Metotreksat utiče na spermatogenezu i ovogenzu i može smanjiti plodnost. Kod ljudi, zabilježeno je da metotreksat uzrokuje oligospermiju, menstrualnu disfunkciju i amenoreju. Čini se da su ova dejstva reverzibilna nakon prekida liječenja u većini slučajeva. Kod onkoloških indikacija, ženama koje planiraju da ostanu u drugom stanju savjetuje se da konsultuju centar za genetičko savjetovanje, ukoliko je moguće, prije liječenja i muškarci bi trebalo da potraže savjet o mogućnosti čuvanja sperme prije početka liječenja, s obzirom da metotreksat može biti genotoksičan pri višim dozama (pogledati odjeljak 4.4).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Neka od dejstava navedenih u odjeljku „Neželjena dejstva“, poput pospanosti i umora mogu uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Generalno, incidenca i ozbiljnost akutnih neželjenih dejstava su povezani sa dozom i učestalošću primjene.

Najčešće neželjene reakcije su: ulcerativni stomatitis, leukopenija, mučnina i bol u abdomenu. Slabost, umor, drhtavica i povišena temperatura, vrtoglavica i smanjena otpornost na infekcije predstavljaju druga često zabilježena neželjena dejstva. Ulceracije oralnog mukusa obično predstavljaju najranije znake toksičnosti.

Ostali neželjeni događaji ili reakcije zabilježene sa metotreksatom navedene su u daljem tekstu prema klasi sistema organa. Kategorije učestalosti definisane su na sljedeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), neuobičajene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), veoma rijetke ($< 1/10,000$) i nepoznate (ne mogu biti procijenjene na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Rijetke	Sepsa
Klasa sistema organa	
Nepoznata	Infekcije (uključujući fatalnu septicemiju); pneumonija; <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonija; nokardoza; histoplazmoza; kriptokokoza, šigeloza; HSV hepatitis; diseminirani HSV; infekcija citomegalovirusa (uključujući citomegalovirusnu pneumoniju); reaktivacija HBV; pogoršanje HCV
Neoplazme benigne, maligne i nespecifične (uklj. ciste i polipe)	
Neuobičajene	Limfomi (uključujući reverzibilne limfome)
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznati	Sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Česti	Makrocitoza
Neuobičajeni	Zastoj koštane srži; anemija; trombocitopenija

Veoma rijetki	Aplastična anemija; limfoproliferativni sindrom (pogledati „opis“ u daljem tekstu)*
Nepoznati	Agranulocitoza; pancitopenija; leukopenija; neutropenija; limfadenopatija; eozionfilija; megaloblastna anemija
Poremećaji imunog sistema	
Neuobičajeni	Anafilaktoidne reakcije
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetki	Poremećaji raspoloženja; tranzijentno kognitivno oštećenje
Poremećaji nervnog sistema	
Neuobičajeni	Leukoencefalopatija; glavobolja
Rijetki	Vrtoglavica, pospanost
Veoma rijetki	Parestezija/hipoestezija
Nepoznati	Povišen intrakranijalni pritisak; neurotoksičnost; arahnoiditis; paraplegija; stupor; ataksija; demencija; osjećaj vrtoglavice
Poremećaji oka	
Rijetki	Zamućen vid; ozbiljne vizuelne smetnje; vizuelne smetnje koje se obično dovode u vezu sa znacima neurotoksičnosti
Veoma rijetki	Tranzijentni gubitak vida; konjuktivitis
Srčani poremećaji	
Rijetki	Hipotenzija
Vaskularni poremećaji	
Rijetki	Trombolitički događaji (uključujući cerebralnu trombozu, arterijsku trombozu, pulmonalnu emboliju, duboku vensku trombozu, tromboflebitis, trombozu retinalne vene)
Veoma rijetki	Vaskulitis
Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	
Neuobičajeni	Intersticijalno oboljenje pluća (povremeno sa fatalnim ishodom)
Rijetki	Pulmonalna fibroza
Nepoznati	Alveolitis, dispneja; bol u grudima; hipoksija; kašalj; pulmonalna alveolarna hemoragija
Gastrointestinalni poremećaji	
Klasa sistema organa	
Česti	Neželjene reakcije Bol u abdomenu
Neuobičajeni	Anoreksija; smanjen apetit; povraćanje; dijareja; stomatitis
Rijetki	Gastrointestinalna ulceracija i krvarenje; melena; enteritis; gingivitis
Veoma rijetki	Hematemeza
Nepoznati	Intestinalna perforacija; neinfektivni peritonitis; glositis; mučnina
Hepatobilijarni poremećaji	
Neuobičajeni	Povišeni jetreni enzimi
Rijetki	Hronična fibroza i ciroza; akutni hepatitis
Nepoznati	Zastoj jetre
Poremećaji kože i subkutanog tkiva	
Neuobičajeni	<i>Lyell</i> sindrom, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom; alopecija
Rijetki	Multiformni eritem; eritematozni osip bolna erozija psorijatičnih plakova; fotosenzitivnost; ulceracija kože; koprivnjača; akne; modrice; promjene u pigmentaciji; pruritus, noduloza, ekfolijacija kože/ekfolijativni dermatitis

Veoma rijetki	Furunkuloza; teleangiektazije
Nepoznati	Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS); dermatitis; petehija;
Mišićnoskeletni i poremećaji vezivnog tkiva	
Rijetki	Artralgija/mijalgija
Nepoznati	Osteonekroza vilice (sekundarna limfoproliferativnom sindromu)
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta	
Neuobičajeni	Zastoj bubrega; nefropatija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	
Nepoznati	Urogenitalni poremećaji
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	
Rijetki	Nodule
Veoma rijetki	Iznenadna smrt
Nepoznati	Povišena temperatura; drhtavice; nelagodnost; umor, edem

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavljivanje 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 softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijekova, 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

Zabilježeni su slučajevi uzimanja prevelike doze, ponekad fatalni, usljed pogrešnog dnevnog unosa umjesto nedjeljnog unosa oralnog metotreksata. U ovim slučajevima, simptomi koji su često zabilježeni su hematološki i gastrointestinalni poremećaji poput leukopenije, trombocitopenije, anemije, pancitopenije usljed aplastične anemije, mukozitis, stomatitis i/ili ulceracije u ustima, mučnina, povraćanje, ulceracije i/ili gastrointestinalno krvarenje.

Zabilježeni su smrtni ishodi usljed uzimanja prevelike doze, najčešći oblik septicemija ili septički šok, zastoj bubrega ili aplastična anemija.

Preporučeno liječenje

S obzirom na prirodu uzimanja prevelike doze, pacijent može biti liječen na odgovarajućem odjeljenju intenzivne njege ukoliko je potrebno. Liječenje uzimanja prevelike doze metotreksata sastoji se od spasavanja kalcijum-folinata (ne folne kiseline), datog što je prije moguće. Zaista, što se kalcijum-folinat prije primijeni, to je njegova efikasnost veća. Doziranje bi trebalo prilagoditi prema nivoima metotreksata u plazmi, koji određuju optimalno trajanje spasavanja kalcijum-folinata.

U zavisnosti od nivoa metotreksata u plazmi, može biti potrebna alkalna hiperhidratacija kako bi se ograničila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u renalnim tubulima, u kiselinskom okruženju. pH urina bi nakon toga trebalo provjeriti i održavati na vrijednosti >7.

Standardna hemodijaliza i peritonealna dijaliza se nisu pokazale efikasnim u uklanjanju metotreksata. S druge strane, visokoprotočna hemodijaliza i hemoperfuzija pokazale su se efikasnim u klirensu metotreksata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.

Farmakoterapijska grupa: ostali imunosupresivi
ATC kod: L04AX04

Metotreksat pripada grupi analoga folne kiseline. Djeluje kao antimetabolit. Glavni mehanizam dejstva metotreksata uključuje kompetitivnu inhibiciju dihidrofolatne reduktaze, koja razlaže dihidrofolnu kiselinu do različitih tetrahidrofolnih kiselina. Ovaj korak je potreban za sintezu DNK.

Metotreksat je takođe i inhibitor timidilat-sintaze

Metotreksat (4-amino-10-metilfolna kiselina) je antimetabolit i analog folata. Ulazi u ćelije putem razloženog nosača folata (RFC). Metotreksat inhibira dihidrofolat-reduktazu. Dihidrofolati moraju biti razloženi do tetrahidrofolata pomoću ovog enzima kako bi bili korišćeni kao nosači za jednokarbonske grupe u biosintezi purinskih nukleotida i timidilata. Stoga, metotreksat inhibira sintezu i obnavljanje DNK kao i replikaciju ćelije. Afinitet dihidrofolat-reduktaze za metotreksat je mnogo veći nego njegov afinitet za folnu kiselinu ili dihidrofolnu kiselinu, što predstavlja razlog zbog kog čak ni velike količine folne kiseline ne neutrališu dejstva metotreksata. Čini se da lijek takođe uzrokuje porast u intracelularnom deoksiadenozin-trifosfatu, za koji se vjeruje da inhibira redukciju ribonukleotida i polinukleotidne ligaze, enzima koji učestvuje u sintezi i obnavljanju DNK.

Aktivno proliferujuća tkiva poput malignih ćelija, koštane srži, fetalnih ćelija, oralnog i intestinalnog mukusa, spermatogonija i ćelija bešike su generalno osjetljivija na dejstvo metotreksata. S obzirom da je proliferacija ćelija povećana, metotreksat može biti u stanju da suzbije rast malignog tkiva bez ireverzibilnog oštećenja normalnog tkiva.

Kod psorijaze, brzina proizvodnje epitelijalnih ćelija u koži je znatno veća nego kod zdrave kože. Ova razlika u brzini proliferacije formira osnovu za upotrebu metotreksata za kontrolu psorijaze.

U liječenju reumatoidnog artiritisa, precizan mehanizam dejstva metotreksata nije poznat. Dat je kao monoterapija u vidu antireumatskog lijeka za modifikovanje bolesti ili u kombinaciji sa ostalim liječenjima.

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Kod odraslih, čini se da je apsorpcija lijeka nakon oralnog unosa dozno-zavisna. Maksimalne koncentracije u serumu dostižu se u prosjeku 2 sata nakon oralnog doziranja, sa širokim intervalom od 1 do 5 sati. Varijabilnost u apsorpciji metotreksata identifikovana je kod subjekata koji primaju oralno liječenje, usljed epitelijalne denudacije indukovane medicinskim proizvodom, promjena u motilitetu i izmjene u intestinalnoj flori. Maksimalne koncentracije u serumu dostižne nakon oralnog doziranja neznatno su niže od onih uočenih nakon intramuskularne injekcije.

Kod pedijatrijskih pacijenata koju boluju od leukemije, oralna apsorpcija metotreksata se takođe čini dozno-zavisnom i zabilježeno je da je visoko varijabilna (23-95%). Razlika od 20 puta zabilježena je između najviših i najnižih pikova (C_{max} : 0.11 do 2.3 mikromola nakon doze od 20 mg/m²). Značajna interindividualna varijabilnost takođe je uočena u vremenu do maksimalne koncentracije (T_{max} 0.67 pri 4 sata nakon doze od 15 mg/m²) i u frakciji apsorbovane doze. Zabilježeno je da je apsorpcija značajno manja pri dozama većim od 40 mg/m² nego sa nižim dozama.

Distribucija

Metotreksat se naširoko distribuira u tjelesnim tkivima, sa najvećim koncentracijama pronađenim u bubrezima, žuči, jetri i koži. Metotreksat se difunduje u crvena krvna zrnca i sinovijalnu tečnost. Oralni metotreksat ne prelazi krvno-moždanu barijeru pri terapijskim dozama.

Male količine pronađene su u pljuvački i humanom mlijeku.

Metotreksat prelazi preko placente.

Biotransformacija

10-40% primijenjene doze se metaboliše. Čini se da metotreksat ulazi u enterohepatičku cirkulaciju. Pri niskim dozama, ne čini se da se metotreksat podvrgava značajnom metabolizmu. Nakon primjene visokih doza, metotreksat se podvrgava jetrenom i intracelularnom metabolizmu i pretvara se u poliglutamate, koji se mogu ponovo pretvoriti u metotreksat pomoću enzima hidrolaze. Ovi poliglutamati predstavljaju inhibitore dihidrofolat-reduktaze i timidilat-sintaze. Male količine poliglutamata mogu opstati u tkivima duge vremenske periode. Retencija i trajanje dejstva ovih aktivnih metabolita variraju za različite ćelije, tkiva i tumore. Pri dozama koje se obično propisuju, mala količina lijeka se može metabolisati do 7-hidrometotreksata (7-OH-MTX). 7-OH-MTX metabolit

nije pronađen pri datim niskim dozama. Rastvorljivost 7-OH-MTX u vodi je 3-5 puta manja od one roditeljskog jedinjenja. Metotreksat se djelimično metaboliše intestinalnom florom nakon oralne primjene.

Terminalni poluživot zabilježen za metotreksat iznosi približno tri do deset sati kod pacijenata liječenih metotreksatom za psorijazu, reumatoidni artritis/artritis ili hemioterapiju niskom dozom (manje od 30 mg/m²). Kod pacijenata koji primaju visoku dozu metotreksata, terminalni poluživot iznosi 8-13 sati. Kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju metotreksat za akutnu limfoblastnu leukemiju (6.3-30 mg/m²) zabilježeno je da se terminalni poluživot kreće od 0.7 do 5.8 sati.

Eliminacija

Renalna ekskrecija predstavlja primarni put eliminacije i zavisi od doze i puta primjene.

Do renalne ekskrecije dolazi putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Nelinearna eliminacija usljed zasićenja renalne tubularne reapsorpcije uočena je kod pacijenata sa psorijazom pri dozama između 7.5 i 30 mg. Oštećenje bubrega i istovremena upotreba lijekova poput slabih organskih kiselina, koje se takođe podvrgavaju tubularnoj sekreciji, mogu značajno da povećaju nivo metotreksata u serumu. Odlična korelacija opisana je između klirensa metotreksata i onog kod endogenog kreatinina. Ukupni klirens metotreksata iznosi u prosjeku 12 L/h, ali brzine klirensa se na široko razlikuju i generalno se smanjuju pri visokim dozama. Odloženi klirens lijeka identifikovan je kao jedan od glavnih faktora odgovornih za toksičnost metotreksata. Neki su spekulirali da toksičnost metotreksata u normalnim proliferujućim tkivima više zavisi od trajanja izloženosti nego od maksimalne postignute koncentracije. Kada je eliminacija metotreksata kod pacijenta produžena usljed oštećenja bubrega, trećih prostora ili drugih uzroka, nivoi metotreksata mogu ostati povišeni na duže vremenske periode.

Dejstva hrane

Hrana ne utiče na biološku dostupnost oralnog metotreksata koji može biti dat u bilo koje vrijeme, bez obzira na obroke.

5.3 Podaci o pretkliničkoj bezbjednosti

Mutagenost

LD50 jedinjenja iznosio je 180 mg/kg kada je dat oralno kod pacova. Kod miševa, tolerancija metotreksata rasla je sa godinama. Glavni targeti nakon pojedinačne doze bili su hematopoetički/limfopoetički sistemi i gastrointestinalni (GI) trakt.

Toksičnost ponovljene doze metotreksata procijenjena je kod miševa i pacova. Primarni targeti metotreksata kod gorenavedenih životinja bili su hematopoetički/limfopoetički sistemi, gastrointestinalni (GI) trakt, pluća, jetra, bubrezi, testisi i koža. Kod miševa, tolerancija hroničnih doza metotreksata rasla je sa godinama.

Pokazalo se da metotreksat uzrokuje hromozomske alteracije u somatskim ćelijama životinja i ćelijama humane koštane srži; ipak, njihov klinički značaj ostaje nejasan. Ravnotežu prednosti/rizika u odnosu na ovaj potencijalni rizik bi trebalo odrediti prije upotrebe metotreksata u kombinaciji sa ostalim lijekovima, naročito kod djece i mladih odraslih osoba.

Karcinogeneza

Karcinogenost nekih antimetabolita uočena je u studijama sprovedenim na životinjama koje se mogu dovesti u vezu sa povećanim rizikom od razvoja sekundarnih karcinoma kod ljudi. Studije karcinogenosti metotreksata kod životinja bile su nekonkluzivne. Iako podaci pokazuju da metotreksat uzrokuje hromozomske alteracije u somatskim ćelijama životinja i ćelijama humane koštane srži, njihov klinički značaj ostaje nejasan.

Teratogenost

Prema literaturi, metotreksat može uzrokovati smrt fetusa i/ili kongenitalne anomalije. Iz ovih razloga, kontraindikovano je za vrijeme trudnoće. Prednosti njegovog propisivanja bi trebalo izvagati nasuprot rizicima kod žena u reproduktivnom dobu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.

Celuloza, mikrokristalna; povidon; laktoza monohidrat; kukuruzni škrob; škrob, preželatinozni; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat; talk;
Film tablete:
Hipromelozna; makrogol 400; titanijum-dioksid; Quinoline yellow aluminium lake E104; Sunset yellow FCF aluminium lake E110.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/ PVDC Alu blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 10 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 100 film tableta) i uputstvo za lijek.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Neupotrijebljeni lijekovi ili otpadni materijal treba se odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Remedica Ltd
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

Remedica Ltd
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Metotreksat Remedica, 2,5 mg, film tableta: 04-07.3-1-7605/24 od 01.10.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

01.10.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
1.10.2024.**