

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kazak 7,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Kazak 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Kazak 15 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Kazak 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Kazak 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka štrcaljka od 0,200 ml sadrži 7,5 mg metotreksata.
Svaka štrcaljka od 0,267 ml sadrži 10 mg metotreksata.
Svaka štrcaljka od 0,400 ml sadrži 15 mg metotreksata.
Svaka štrcaljka od 0,533 ml sadrži 20 mg metotreksata.
Svaka štrcaljka od 0,667 ml sadrži 25 mg metotreksata.

Nadalje, ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra žućkasta otopina, pH 7,0 – 9,0; osmolalnost približno 250 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Kazak indiciran je za liječenje:

- aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika,
- poliartritičnih oblika teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA), kad je odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) neadekvatan,
- teške tvrdokorne onesposobljavajuće plak psorijaze, kod koje je izostao adekvatan odgovor na terapiju i teškog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika,
- indukcija remisije umjerene Crohnove bolesti ovisne o steroidima u odraslih bolesnika, u kombinaciji s kortikosteroidima i za održavanje remisije, kao monoterapija, u bolesnika koji su pokazali odgovor na metotreksat.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Kazak smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju metotreksatom i koji u potpunosti razumiju rizike terapije metotreksatom.

Primjenu lijeka trebaju redovito provoditi zdravstveni djelatnici. Ako klinička situacija dopušta, liječnik može, u određenim slučajevima, supkutano primjenu lijeka prepustiti samom bolesniku. U tim slučajevima, liječnik obavezno mora dati detaljne upute o primjeni. Lijek Kazak injicira se **jednom tjedno**.

Bolesnici moraju biti educirani i osposobljeni za pravilnu tehniku ubrizgavanja prilikom samostalne primjene metotreksata. Prvo ubrizgavanje lijeka Kazak treba izvesti pod izravnim liječničkim nadzorom.

Važna upozorenja o doziranju lijeka Kazak (metotreksat)

Pri liječenju aktivnog reumatoidnog artritisa, poliartritičnih oblika teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa, teške tvrdokorne onesposobljavajuće plak psorijaze, teškog psorijatičnog artritisa i umjerene Crohnove bolesti, lijek Kazak (metotreksat) **mora se upotrebljavati samo jednom tjedno**. Pogreške pri doziranju lijeka Kazak (metotreksat) mogu rezultirati ozbiljnim nuspojavama, uključujući smrt. Pozorno pročitajte ovaj odjeljak sažetka opisa svojstava lijeka.

Bolesnika treba izričito obavijestiti o tome da se lijek primjenjuje **jednom tjedno**. Preporučuje se odrediti jedan određeni dan u tjednu koji će biti rezerviran za primjenu injekcije.

Eliminacija metotreksata smanjena je u bolesnika s trećim prostorom raspodjele (ascites, pleuralni izljevi). Takvi bolesnici zahtijevaju pažljivo praćenje radi toksičnosti i zahtijevaju smanjenje doze ili, u nekim slučajevima, prekid primjene metotreksata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doziranje u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom:

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjena supkutano. Ovisno o pojedinačnoj aktivnosti bolesti i podnošljivosti bolesnika, početna doza može se postupno povećavati za 2,5 mg tjedno. Općenito se tjedna doza od 25 mg ne smije prekoračiti. Međutim, doze veće od 20 mg/tjedno povezane su sa značajnim povećanjem toksičnosti, što se posebno odnosi na supresiju koštane srži. Odgovor na liječenje može se očekivati nakon približno 4 – 8 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog rezultata, dozu je potrebno postupno smanjiti na najmanju moguću učinkovitu dozu održavanja.

Doziranje u djece (u dobi od 3 i više godina) i adolescenata mlađih od 16 godina s poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA)

Preporučena početna doza je 10 – 15 mg/m² tjelesne površine / **jednom tjedno**, primijenjena supkutano. U slučajevima otpornosti na terapiju, tjedna doza može se povećati na najviše 20 mg/m² tjelesne površine / **jednom tjedno**. Međutim, indicirana je povećana učestalost praćenja ako se doza poveća.

Bolesnici s JIA-om trebaju uvijek biti upućeni reumatologu specijaliziranom za liječenje djece/adolescenata.

Upotreba u djece mlađe od 3 godine nije preporučena jer nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti za ovu populaciju (vidjeti dio 4.4).

Doziranje u bolesnika s plak psorijazom i psorijatičnim artritismom

Preporučuje se primijeniti testnu dozu od 5 do 10 mg parenteralno, jedan tjedan prije terapije kako bi se otkrile idiosinkratske nuspojave. Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjena supkutano. Dozu treba postupno povećavati, ali se općenito ne bi smjela prekoračiti tjedna doza od 25 mg metotreksata. Doze veće od 20 mg/tjedno mogu biti povezane su značajnim povećanjem toksičnosti, što se posebno odnosi na supresiju koštane srži. Odgovor na liječenje može se općenito očekivati nakon približno 2 – 6 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog rezultata, dozu treba postupno smanjiti na najmanju moguću učinkovitu dozu održavanja.

Dozu treba povećati prema potrebi, ali općenito ne smije se prekoračiti maksimalna preporučena tjedna doza od 25 mg. U nekoliko izvanrednih slučajeva veća doza može biti klinički opravdana, ali ne

smije prekoračiti maksimalnu tjednu dozu od 30 mg metotreksata jer će se toksičnost značajno povećati.

Doziranje u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti

- Uvodno liječenje:
25 mg/tjedno primijenjeno supkutano.
Nakon adekvatnog odgovora bolesnika na kombiniranu terapiju, kortikosteroide treba postupno snižavati. Odgovor na liječenje može se očekivati nakon 8 – 12 tjedana.
- Terapija održavanja:
15 mg/tjedno primijenjeno supkutano kao monoterapija ako je bolesnik u remisiji.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

Metotreksat se mora uzimati oprezno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Dozu treba prilagoditi kako slijedi:

klirens kreatinina > 50 ml/min	100 %
klirens kreatinina 20 – 50 ml/min	50 %
klirens kreatinina < 20 ml/min	Kazak se ne smije upotrebljavati

Vidjeti dio 4.3.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Metotreksat se mora primjenjivati iznimno oprezno, ako se uopće primjenjuje, u bolesnika sa značajnom trenutnom ili prethodnom bolesti jetre, posebno ako je izazvana alkoholom. Ako je bilirubin > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksat je kontraindiciran.

Vidjeti također dio 4.3.

Upotreba u starijih bolesnika

U starijih bolesnika treba uzeti u obzir smanjenje doze zbog smanjene funkcije jetre i bubrega, kao i nižih zaliha folata do čega dolazi s povećanjem dobi.

Upotreba u bolesnika s trećim prostorom raspodjele (pleuralni izljevi, ascites):

Budući da se poluvijek metotreksata može produžiti do 4 puta u odnosu na normalnu duljinu u bolesnika koji imaju treći prostor raspodjele, može biti potrebno smanjenje doze ili, u nekim slučajevima, prekid primjene metotreksata (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Način primjene

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Lijek Kazak može se primijeniti samo supkutano jer je u štrcaljki pričvršćena igla za supkutanu primjenu.

Cjelokupno trajanje liječenja određuje liječnik.

Napomena:

Ako se prelazi s oralne na parenteralnu primjenu, možda će biti potrebno smanjenje doze zbog varijabilne bioraspoloživosti metotreksata nakon oralne primjene.

U obzir treba uzeti nadoknadu folne kiseline u skladu s trenutnim terapijskim smjernicama.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Kazak kontraindiciran je u slučajevima:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teškog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.2),

- zlouporabe alkohola,
- teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 20 ml/min, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4),
- postojeće krvne diskrazije, poput hipoplazije koštane srži, leukopenije, trombocitopenije ili značajne anemije,
- ozbiljne, akutne ili kronične infekcije poput tuberkuloze, HIV-a ili drugih sindroma imunodeficijencije,
- ulceracija usne šupljine i poznate aktivne gastrointestinalne ulkusne bolesti,
- trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6),
- istovremenog cijepjenja živim cjepivima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba jasno upozoriti da se terapija primjenjuje **jednom tjedno**, a ne svaki dan.

Bolesnike koji primaju terapiju treba pratiti na odgovarajući način tako da se mogu što prije prepoznati i procijeniti znakovi mogućih toksičnih učinaka ili nuspojava. Stoga bi metotreksat trebali primjenjivati isključivo liječnici, ili bi njegovu primjenu trebali nadzirati isključivo liječnici sa znanjem i iskustvom u primjeni terapije antimetabolitima. Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik mora u potpunosti informirati bolesnika o relevantnim rizicima i preporučenim sigurnosnim mjerama.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabilježeni su u bolesnika koji primaju metotreksat, uglavnom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. PML može biti smrtonosan i treba ga uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s oslabljenim imunitetom s novom pojavom ili pogoršanjem neuroloških simptoma.

Pedijatrijska populacija

Upotreba u djece mlađe od 3 godine nije preporučljiva jer nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti za ovu populaciju (vidjeti dio 4.2).

Preporučene pretrage i sigurnosne mjere

Prije početka ili prije ponovljenog liječenja metotreksatom nakon razdoblja mirovanja:

Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, jetreni enzimi, bilirubin, serumski albumin, rendgenska snimka prsnog koša i testovi funkcije bubrega. Ako je klinički indicirano, treba isključiti tuberkulozu i hepatitis.

Tijekom terapije (najmanje jednom mjesečno tijekom prvih šest mjeseci i nakon toga svaka tri mjeseca):

Kada se doza poveća, treba razmotriti češće praćenje.

1. Pretraga usne šupljine i grla zbog promjena na sluznici
2. Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima. I pri naizgled sigurnim dozama moguća je nagla supresija hematopoeze uzrokovana metotreksatom. Svaki značajniji pad broja leukocita ili trombocita zahtijeva trenutni prekid primjene lijeka i odgovarajuće potporno liječenje. Bolesnike treba savjetovati da prijave sve znakove i simptome koji upućuju na infekciju. Bolesnike koji istovremeno uzimaju hematotoksične lijekove (npr. leflunomid) treba pažljivo pratiti i kontrolirati im krvnu sliku i trombocite.
3. Testovi funkcije jetre: liječenje se ne smije započeti ili se mora prekinuti u slučaju perzistentnih ili značajnih abnormalnosti testova funkcije jetre te u slučaju drugih neinvazivnih pretraga fibroze jetre ili u slučaju biopsije jetre. Privremeni porast razine transaminaza za dva ili tri puta iznad

gornje granice normale zabilježen je u bolesnika pri učestalosti od 13 do 20 %. Dugotrajni porast jetrenih enzima i/ili snižavanje vrijednosti serumskog albumina može ukazivati na tešku hepatotoksičnost. U slučaju dugotrajnog porasta jetrenih enzima, treba uzeti u obzir smanjenje doze ili prestanak primjene terapije.

Histološke promjene, fibroza i rjeđe ciroza jetre mogu se javiti i bez prethodnih abnormalnosti u testovima funkcije jetre. Postoje slučajevi ciroze gdje su transaminaze na normalnim razinama. Stoga u obzir treba uzeti neinvazivne dijagnostičke metode za praćenje stanja jetre uz testove funkcije jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti na pojedinačnoj osnovi uzimajući u obzir bolesnikove komorbiditete, anamnezu i rizike povezane s biopsijom. Faktori rizika za hepatotoksičnost uključuju prethodnu neumjerenu konzumaciju alkohola, dugotrajno povišene jetrene enzime, bolest jetre u anamnezi, nasljedne poremećaje jetre u obitelji, dijabetes melitus, pretilost i raniju izloženost hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama te produljeno liječenje metotreksatom.

Tijekom liječenja metotreksatom ne smiju se davati drugi hepatotoksični lijekovi, osim ako to nije nužno potrebno. Potrebno je izbjegavati konzumaciju alkohola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Kod bolesnika koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove treba pobliže pratiti jetrene enzime.

Povećan oprez potreban je u bolesnika s dijabetesom melitusom ovisnim o inzulinu jer se tijekom terapije metotreksatom ciroza jetre razvila u izoliranim slučajevima bez povišenih vrijednosti transaminaza.

4. Funkciju bubrega treba pratiti testovima funkcije bubrega i analizom urina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Budući da se metotreksat izlučuje uglavnom putem bubrega, povećane koncentracije u serumu trebaju se očekivati u slučaju oštećenja funkcije bubrega, što može izazvati teške nuspojave. U slučajevima gdje postoji mogućnost oštećenja funkcije bubrega (npr. u starijih osoba), praćenje se treba provoditi češće. To se posebno odnosi na slučajeve kada se istodobno primjenjuju lijekovi koji utječu na eliminaciju metotreksata, izazivaju oštećenje bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili mogu dovesti do poremećaja stvaranja krvi. Dehidracija može također pojačati toksičnost metotreksata.
5. Procjena respiratornog sustava: pažljivo praćenje simptoma oštećenja funkcije pluća i, ako je potrebno, test funkcije pluća. Zahvaćenost pluća zahtijeva brzu dijagnozu i prekid primjene metotreksata. Plućni simptomi (posebice suh, neproduktivni kašalj) ili nespecifični pneumonitis koji se javljaju tijekom terapije metotreksatom mogu ukazivati na moguću opasnu leziju, što zahtijeva privremeni prekid liječenja i pažljivu dijagnostiku. Može se javiti akutni ili kronični intersticijski pneumonitis, često povezan s eozinofilijom u krvi, a zabilježeni su i smrtni slučajevi. Iako se različito klinički manifestira, tipičan bolesnik s bolesti pluća izazvanom metotreksatom ima vrućicu, kašalj, dispneju, hipoksemiju i infiltrat na rendgenskoj snimci pluća, a potrebno je isključiti infekciju. Zahvaćenost pluća zahtijeva brzu dijagnozu i prekid primjene terapije metotreksatom. Ovakva se lezija može pojaviti kod svih doza. Nadalje, pri primjeni metotreksata u reumatološkim i s njima povezanim indikacijama zabilježena je plućna alveolarna hemoragija. Taj se događaj može povezati i s vaskulitisom i drugim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju treba razmotriti obavljanje hitnih pretraga kako bi se potvrdila dijagnoza.
6. Metotreksat može, zbog svog učinka na imunološki sustav, pogoršati odgovor na rezultate cijepljenja i utjecati na rezultate imunoloških testova. Poseban oprez potreban je i u prisutnosti neaktivnih kroničnih infekcija (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C) zbog mogućnosti aktiviranja istih. Cijepljenje živim cjepivima ne smije se provoditi tijekom terapije metotreksatom.

U bolesnika koji primaju niske doze metotreksata može doći do pojave zloćudnih limfoma te u tom slučaju terapiju treba prekinuti. Ako limfom ne pokaže znakove spontane regresije, potrebno je započeti citotoksičnu terapiju.

Zabilježeno je da istodobna primjena antagonista folata, kao što je trimetoprim/sulfametoksazol, u rijetkim slučajevima izaziva akutnu megaloblastičnu pancitopeniju.

Tijekom terapije metotreksatom može se razviti radijacijski dermatitis i opekline od sunca (povratna reakcija). Psorijatične lezije mogu se pogoršati tijekom UV-zračenja i istodobne primjene metotreksata.

Eliminacija metotreksata smanjena je u bolesnika s trećim prostorom raspodjele (ascites, pleuralni izljevi). Takvi bolesnici zahtijevaju pažljivo praćenje radi toksičnosti i zahtijevaju smanjenje doze ili, u nekim slučajevima, prekid primjene metotreksata. Prije početka liječenja metotreksatom treba drenirati pleuralne izljeve i ascites (vidjeti dio 5.2).

Proljev i ulcerativni stomatitis mogu biti toksični učinci i zahtijevaju privremeni prekid liječenja, u suprotnom može nastupiti hemoragijski enteritis i smrt zbog perforacije crijeva.

Vitamini i drugi proizvodi koji sadrže folnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njezine derivate mogu smanjiti učinkovitost metotreksata.

Primjenu metotreksata kao lijeka za psorijazu treba ograničiti samo na tešku, tvrdokornu onesposobljavajuću psorijazu kod koje je izostao adekvatan odgovor na druge oblike liječenja, ali isključivo nakon postavljanja dijagnoze biopsijom i/ili nakon savjetovanja s dermatologom.

Kod onkoloških bolesnika na terapiji metotreksatom prijavljene su encefalopatija/leukoencefalopatija koje ne mogu biti isključene ni u slučaju terapije metotreksatom u ne-onkološkim indikacijama.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

Plodnost i reprodukcija

Plodnost

Zabilježeno je da primjena metotreksata kod ljudi uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju za vrijeme liječenja i tijekom kratkog razdoblja nakon prestanka liječenja te da narušava plodnost utječući na spermatogenezu i oogenezu tijekom razdoblja primjene lijeka – čini se da su ti učinci reverzibilni nakon prekida terapije.

Teratogenost – reproduktivni rizik

Primjena metotreksata kod ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i oštećenja fetusa. Stoga je potrebno razgovarati s bolesnicama u reproduktivnoj dobi o mogućim rizicima koji se odnose na reprodukciju, gubitak trudnoće i urođene mane (vidjeti dio 4.6). Prije nego što se Kazak počne primjenjivati, mora se isključiti trudnoća. Ako se liječe spolno zrele žene, učinkovita kontracepcija mora se primjenjivati tijekom liječenja i još najmanje šest mjeseci nakon toga.

Za savjete o kontracepciji u muškaraca vidjeti dio 4.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dušikov oksid

Primjena dušikovog oksida pojačava učinak metotreksata na folat, dovodeći do povećane toksičnosti kao što su teška, nepredvidljiva mijelosupresija i stomatitis. Iako se ovaj učinak može umanjiti primjenom kalcijevo folinata, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu.

Alkohol, hepatotoksični lijekovi, hematotoksični lijekovi

Redovito konzumiranje alkoholnih pića i istodobno uzimanje hepatotoksičnih lijekova povećava mogućnost hepatotoksičnog djelovanja metotreksata (vidjeti dio 4.4). Posebno pažljivo treba nadzirati bolesnike koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove (npr. leflunomid). Isto treba uzeti u

obzir i pri istodobnoj primjeni hematotoksičnih lijekova (npr. leflunomid, azatioprin, retinoidi, sulfasalazin). Kombinacija leflunomida i metotreksata može povećati incidenciju pancitopenije i hepatotoksičnosti.

Istodobno liječenje metotreksatom i retinoidima poput acitretina ili etretinata povećava rizik za hepatotoksičnost.

Oralni antibiotici

Oralni antibiotici poput tetraciklina, kloramfenikola i neapsorbirajućih antibiotika širokog spektra mogu interferirati s enterohepatičkom cirkulacijom, inhibicijom crijevne flore ili supresijom metabolizma bakterija.

Antibiotici

Antibiotici poput penicilina, glikopeptida, sulfonamida, ciprofloksacina ili cefalotina mogu u nekim slučajevima smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može prouzročiti povišene koncentracije metotreksata u serumu te se istovremeno mogu javiti hematološka i gastrointestinalna toksičnost.

Lijekovi s velikim afinitetom za vezivanje na proteine plazme

Metotreksat se veže na proteine plazme i može biti istisnut drugim lijekovima koji se vežu na njih poput salicilata, hipoglikemika, diuretika, sulfonamida, difenilhidantoina, tetraciklina, kloramfenikola i p-aminobenzojeve kiseline te kiselih protuupalnih lijekova, što može izazvati povećanu toksičnost ako se primjenjuju istodobno.

Probenecid, slabe organske kiseline, pirazoli i nesteroidni protuupalni lijekovi

Probenecid, slabe organske kiseline poput diuretika Henleove petlje i pirazoli (fenilbutazon) mogu smanjiti eliminaciju metotreksata zbog čega može doći do viših koncentracija u serumu, što zatim može izazvati veću hematološku toksičnost. Također postoji mogućnost povećane toksičnosti pri kombinaciji malih doza metotreksata s nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili salicilatima.

Lijekovi koji uzrokuju nuspojave na koštanoj srži

Pri liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati nuspojave na koštanoj srži (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) treba paziti da ne bi nastupio izraženi poremećaj stvaranja krvi.

Lijekovi koji uzrokuju manjak folata

Istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati manjak folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol) može izazvati povećanu toksičnost metotreksata. Stoga treba obratiti posebnu pozornost kod onih bolesnika kod kojih već postoji manjak folne kiseline.

Lijekovi koji sadrže folnu ili folinatnu kiselinu

Vitamini i drugi proizvodi koji sadrže folnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njezine derivate mogu smanjiti učinkovitost metotreksata.

Drugi antireumatski lijekovi

Općenito se ne očekuje povećana toksičnost metotreksata pri istodobnoj primjeni lijeka Kazak s drugim antireumatskim lijekovima (npr. preparatima zlata, penicilaminom, hidroksiklorokinom, sulfasalazinom, azatioprinom, ciklosporinom).

Sulfasalazin

Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može povećati učinkovitost metotreksata, isto tako može uzrokovati povećanje broja nuspojava zbog toga što sulfasalazin inhibira sintezu folne kiseline, a navedene nuspojave zabilježene su u rijetkim pojedinačnim slučajevima tijekom nekoliko istraživanja.

Merkaptopurin

Metotreksat povećava razinu merkaptopurina u plazmi. Stoga pri kombinaciji metotreksata s merkaptopurinom treba prilagoditi dozu.

Inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe poput omeprazola ili pantoprazola može izazvati interakcije: istodobna primjena metotreksata i omeprazola može izazvati odgođenu eliminaciju metotreksata putem bubrega. U kombinaciji s pantoprazolom u jednom slučaju zabilježena je inhibicija eliminacije metabolita 7-hidroksimetotreksata putem bubrega uz mialgiju i drhtanje.

Teofilin

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina; treba kontrolirati koncentraciju teofilina kada se primjenjuje istodobno s metotreksatom.

Napitci koji sadrže kofein ili teofilin

Tijekom liječenja metotreksatom treba izbjegavati prekomjernu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, pića koja sadrže kofein, crni čaj).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom terapije metotreksatom i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja metotreksatom i tijekom najmanje 6 mjeseci nakon liječenja (vidjeti dio 4.4). Prije početka terapije, žene reproduktivne dobi moraju biti upoznate s rizikom od malformacija povezanih s metotreksatom te se poduzimanjem odgovarajućih mjera, npr. test na trudnoću, mora sa sigurnošću isključiti svaka mogućnost postojanja trudnoće. Testove na trudnoću treba ponavljati tijekom liječenja prema kliničkoj potrebi (npr. nakon bilo kakve stanke u kontracepciji). Bolesnice reproduktivne dobi moraju dobiti savjete o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca

Nije poznato je li metotreksat prisutan u sjemenu. Ispitivanja na životinjama pokazala su da je metotreksat genotoksičan, tako da se rizik od genotoksičnih učinaka na spermiju ne može u potpunosti isključiti. Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca niskoj dozi metotreksata (nižoj od 30 mg tjedno). Za više doze nema dovoljno podataka da bi se procijenili rizici od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca.

Kao mjera opreza, spolno aktivnim bolesnicima ili njihovim partnericama preporučuje se uporaba pouzdane kontracepcije tijekom liječenja bolesnika i najmanje 3 mjeseca nakon primjene metotreksata. Muškarci ne smiju donirati sjeme tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon prestanka primjene metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindiciran tijekom trudnoće u ne-onkološkim indikacijama (vidjeti dio 4.3). Ako tijekom liječenja metotreksatom ili šest mjeseci nakon toga dođe do trudnoće, potrebno je pružiti liječnički savjet o rizicima koji se odnose na moguće štetne učinke na dijete, povezane s liječenjem te je potrebno provoditi ultrazvučne preglede kako bi se potvrdio normalan razvoj fetusa.

U ispitivanjima na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, posebno tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3). Metotreksat je pokazao teratogenost u ljudi, zabilježeno je da izaziva smrt fetusa, spontani pobačaj i/ili urođene deformacije (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, deformacije povezane sa središnjim živčanim sustavom i ekstremitetima).

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

- Spontani pobačaji zabilježeni su u 42,5 % trudnica izloženih liječenju niskim dozama metotreksata (nižim od 30 mg/tjedno) u usporedbi sa zabilježenom stopom od 22,5 % u bolesnica s istom bolesti, ali liječenih drugim lijekovima .
- Velike urođene mane zabilježene su u 6,6 % živorođene djece majki koje su bile izložene niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg/tjedno) tijekom trudnoće, u usporedbi s približno 4 % živorođene djece u bolesnica s istom bolesti liječenih drugim lijekovima.

Nema dovoljno dostupnih podataka za izlaganje dozama metotreksata višima od 30 mg/tjedno tijekom trudnoće, no očekuju se više stope spontanih pobačaja i urođenih mana.

Kada se liječenje metoteksatom prekine prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

Dojenje

Metotreksat se izlučuje u majčino mlijeko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih nuspojava u dojene djece, metotreksat je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Dojenje treba prekinuti prije i za vrijeme primjene lijeka.

Plodnost

Metotreksat utječe na spermatogenezu i oogenezu te može smanjiti plodnost. Zabilježeno je da metotreksat u ljudi izaziva oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju. Čini se da su, u većini slučajeva, ti učinci reverzibilni nakon prekida terapije.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako se tijekom liječenja mogu pojaviti simptomi središnjeg živčanog sustava kao što su umor (često) i omaglica (manje često), smatra se da lijek Kazak ima manji do umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike treba uputiti da budu oprezni kada započinju liječenje lijekom Kazak i, ako na njih utječe, da izbjegnju moguće opasne zadatke kao što je upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najvažnije nuspojave su supresija hematopoetskog sustava i gastrointestinalni poremećaji.

Nuspojave su organizirane prema učestalosti po sljedećim terminima:

vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)

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

Vrlo rijetko: zabilježeni su pojedinačni slučajevi limfoma kod kojih je došlo do spontanog povlačenja u nizu slučajeva nakon prestanka liječenja metotreksatom. U nedavnom ispitivanju nije se moglo utvrditi da terapija metotreksatom povećava incidenciju limfoma.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija, anemija, trombocitopenija.

Manje često: pancitopenija.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, ozbiljna depresija koštane srži, limfoproliferativni poremećaji (vidjeti „opis” u nastavku)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: pojava dijabetesa melitusa.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, umor, omamljenost.

Manje često: omaglica, konfuzija, depresija.

Vrlo rijetko: poremećaj vida, bol, mišićna astenija ili parestezija/hipoestezija, promjene osjećaja okusa (metalni okus), konvulzije, meningizam, paraliza.

Nepoznato: leukoencefalopatija.

Poremećaji oka

Rijetko: poremećaji vida.

Vrlo rijetko: retinopatija.

Srčani poremećaji

Rijetko: perikarditis, perikardijalni izljev, tamponada perikarda.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija, tromboembolijski događaji.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: upala pluća, intersticijski alveolitis / pneumonitis često povezan s eozinofilijom. Simptomi koji ukazuju na potencijalno tešku ozljedu pluća (intersticijski pneumonitis) su: suhi, neproduktivni kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Rijetko: plućna fibroza, pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis carinii*, nedostatak zraka i bronhijalna astma, pleuralni izljev.

Nepoznato: plućna alveolarna hemoragija.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: stomatitis, dispepsija, mučnina, gubitak apetita.

Često: ulceracije na sluznici *usne šupljine*, proljev.

Manje često: faringitis, enteritis, povraćanje.

Rijetko: gastrointestinalni ulkusi.

Vrlo rijetko: hematemeza, hematoreja, toksični megakolon.

Poremećaji jetre i žuči (vidjeti dio 4.4)

Vrlo često: povišene vrijednosti transaminaza.

Manje često: ciroza, fibroza i masna degeneracija jetre, sniženi serumski albumin.

Rijetko: akutni hepatitis.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: egzantem, eritem, pruritus.

Manje često: fotosenzitivnost, ispadanje kose, povećan broj reumatskih čvorića, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformne erupcije na koži, urtikarija.

Rijetko: pojačana pigmentacija, akne, ekhimoza.

Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), pojačane pigmentacijske promjene noktiju, akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazije.

Nepoznato: ekfolijacija kože / ekfolijativni dermatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: artralgiya, mialgiya, osteoporoza.

Nepoznato: osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnog poremećaja)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: upala i ulceracije mokraćnog mjehura, oštećenje funkcije bubrega, otežano mokrenje.

Rijetko: zatajenje bubrega, oligurija, anurija, poremećaji elektrolita.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: upala i ulceracije vagine.

Vrlo rijetko: gubitak libida, impotencija, ginekomastija, oligospermija, menstrualni poremećaji, vaginalni iscjedak.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: alergijske reakcije, anafilaktički šok, alergijski vaskulitis, vrućica, konjunktivitis, infekcija, sepsa, otežano zacjeljivanje rana, hipogamaglobulinemija.

Vrlo rijetko: lokalno oštećenje (stvaranje sterilnog apscesa, lipodistrofija) mjesta injektiranja nakon supkutane primjene.

Nepoznato: edem.

Pojava i stupanj težine nuspojava ovise o dozi i učestalosti primjene. Međutim, budući da se ozbiljne nuspojave mogu pojaviti čak i pri nižim dozama, nužno je da liječnik redovito i učestalo kontrolira bolesnike.

Potkožna lokalna primjena metotreksata dobro se podnosi. Opažene su samo blage lokalne reakcije kože koje se smanjuju tijekom terapije.

Opis odabranih nuspojava

Limfom / limfoproliferativni poremećaji: zabilježeni su pojedinačni slučajevi limfoma i drugih limfoproliferativnih poremećaja kod kojih je došlo do spontanog povlačenja u nizu slučajeva nakon prestanka liječenja metotreksatom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Toksičnost metotreksata uglavnom se odnosi na hematopoetski sustav.

Postupci liječenja u slučaju predoziranja

Kalcijev folinat specifičan je antidot za neutralizaciju toksičnih nuspojava metotreksata.

Kod slučajnog predoziranja potrebno je unutar jednog sata primijeniti intravenski ili intramuskularno dozu kalcijevog folinata jednaku ili veću od primijenjene doze metotreksata i nastaviti s primjenom sve dok razina metotreksata u serumu ne padne ispod 10^{-7} mol/l.

Kod jačeg predoziranja potrebna je hidracija bolesnika i alkalizacija urina kako bi se spriječila precipitacija metotreksata i/ili njegovih metabolita u bubrežnim tubulima. Nije dokazano da hemodijaliza ni peritonealna dijaliza povećavaju eliminaciju metotreksata. Učinkoviti klirens metotreksata zabilježen je pri akutnoj, intermitentnoj hemodijalizi uz upotrebu visokoprotočnih dijalizatora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali imunosupresivi; ATK oznaka: L04AX03.

Antireumatski lijek za liječenje kroničnih, upalnih reumatskih bolesti i poliartritičnih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa. Imunomodulacijsko i protuupalno sredstvo za liječenje Crohnove bolesti.

Mehanizam djelovanja

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji pripada skupini citotoksičnih lijekova poznatih kao antimetaboliti. Djeluje kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze, čime inhibira sintezu DNA. Još nije razjašnjeno je li djelotvornost metotreksata u liječenju psorijaze, psorijatičnog artritisa, kroničnog poliartritisa i Crohnove bolesti posljedica protuupalnog ili imunosupresivnog učinka i u kojoj mjeri metotreksatom uzrokovano povećanje izvanstanične koncentracije adenozina u upalnom području pridonosi ovim učincima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje tjedne primjene injekcija metotreksata u skupini bolesnika s kroničnom aktivnom Crohnovom bolešću (unatoč najmanje tri mjeseca terapije prednizonom) pokazalo je da je metotreksat bio učinkovitiji od placeba u poboljšanju simptoma i smanjenju potrebe za prednizonom. Ukupno 141 bolesnik randomiziran je u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala metotreksat (25 mg tjedno) ili placebo. Nakon 16 tjedana 37 bolesnika (39,4 %) bilo je u kliničkoj remisiji u skupini koja je primala metotreksat u usporedbi s 9 bolesnika (19,4 %, $P=0,025$) u skupini koja je primala placebo. Bolesnici u skupini koja je primala metotreksat primili su ukupno manje prednizona i njihova srednja ocjena prema indeksu aktivnosti Crohnove bolesti bila je značajno niža od onih u skupini koja je primala placebo ($P=0,026$ odnosno $P=0,002$). [Feagan i sur. (1995)]

Ispitivanje na bolesnicima koji su ušli u remisiju nakon 16 do 24 tjedana liječenja pri dozi od 25 mg metotreksata pokazalo je da niža doza metotreksata održava remisiju. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala metotreksat u dozi od 15 mg intramuskularno jednom tjedno ili u skupinu koja je primala placebo, u trajanju od 40 tjedana. U 40. tjednu 26 bolesnika (65 %) bilo je u remisiji u skupini koja je primala metotreksat i manje ih je trebalo prednizon za liječenje relapsa (28 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (39 %; $P=0,04$ odnosno 58 %, $P=0,01$). [Feagan i sur. (2000)]

Štetni događaji opaženi u tim ispitivanjima provedenima s metotreksatom za Crohnovu bolest pri kumulativnim dozama nisu pokazala različit sigurnosni profil metotreksata u odnosu na već poznati

profil. Stoga se slične mjere opreza moraju poduzeti pri upotrebi metotreksata za liječenje Crohnove bolesti kao i za liječenje drugih reumatskih i ne-reumatskih indikacija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost kod supkutane primjene približno je 100 %.

Distribucija

Približno 50 % metotreksata vezano je na serumske proteine. Nakon raspodjele po tkivima tijela zabilježene su visoke koncentracije u obliku poliglutamata u jetri, bubrezima i posebice u slezeni, koje mogu zaostati tjednima ili mjesecima. Kada se primjenjuje u malim dozama, metotreksat se u malim količinama izlučuje u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

Približno 10 % primijenjene doze metotreksata metabolizira se u jetri. Glavni metabolit je 7-hidroksimetotreksat.

Eliminacija

Izlučivanje se odvija uglavnom u neizmijenjenom obliku, prvenstveno putem bubrega, glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalne tubule.

Približno 5 – 20 % metotreksata i 1 – 5 % 7-hidroksimetotreksata eliminira se putem žuči. Postoji izražena enterohepatička cirkulacija.

Terminalni poluvijek u prosjeku je 6 – 7 sati i pokazuje značajna odstupanja (3 – 17 sati). Poluvijek se može produžiti 4 puta u odnosu na normalnu duljinu u bolesnika koji imaju treći prostor raspodjele (pleuralni izljev, ascites).

U slučaju zatajenja bubrega, eliminacija je značajno odgođena. Nije poznato utječe li zatajenje jetre na pogoršanje eliminacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazuju da metotreksat utječe na plodnost, da je embriotoksičan i fetotoksičan te teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* i *in vitro*. Budući da još nisu provedena konvencionalna ispitivanja kancerogenosti i da su podaci iz ispitivanja o kroničnoj toksičnosti na glodavcima nedosljedni, smatra se da se metotreksat ne može klasificirati u pogledu kancerogenosti u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Budući da ne postoje ispitivanja o kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla kapaciteta 1 ml s ugrađenim sigurnosnim sustavom.
Lijek Kazak dostupan je u pakiranjima s 1 i 4 napunjenom štrcaljkom s ugrađenom iglom za injekciju za supkutanu primjenu sa sigurnosnim sustavom. U pakiranju su priložene alkoholne maramice.
Volumen punjenja za svaku jačinu nalazi se u tablici u nastavku:

Jačina	Volumen	Kodiranje bojom
7,5 mg	0,200 ml	Crvena
10 mg	0,267 ml	Zelena
15 mg	0,400 ml	Ljubičasta
20 mg	0,533 ml	Tamnocrvena
25 mg	0,667 ml	Tamnoplava

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Način rukovanja i zbrinjavanja mora biti kao i za ostale citotoksične pripravke u skladu s lokalnim zahtjevima. Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju rukovati lijekom Kazak i/ili ga primjenjivati.

Metotreksat ne smije doći u dodir s kožom ili sluznicom. U slučaju kontaminacije, zahvaćeno područje treba odmah isprati s puno vode.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične pripravke.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kazak 7,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-463373621
Kazak 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-715275878
Kazak 15 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-236889010
Kazak 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-505593404
Kazak 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-853136565

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: .13.06.2023.
Datum obnove odobrenja: 10.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.07.2024.