

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Methofill 50 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mg metotreksata (u obliku dinatrijevog metotreksata).

- 1 napunjena štrcaljka od 0,15 ml sadrži 7,5 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,20 ml sadrži 10 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,25 ml sadrži 12,5 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,30 ml sadrži 15 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,35 ml sadrži 17,5 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,40 ml sadrži 20 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,45 ml sadrži 22,5 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,50 ml sadrži 25 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,55 ml sadrži 27,5 mg metotreksata.
- 1 napunjena štrcaljka od 0,60 ml sadrži 30 mg metotreksata

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna napunjena štrcaljka sadrži <1 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Prozirna, žuta do smeđa otopina.

pH: od 7,0 do 9,0.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Metotreksat je indiciran za liječenje

- aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika,
- poliartritičnih oblika teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa kada odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove nije odgovarajući,
- teške, onesposobljavajuće psorijaze refraktorne na liječenje, koja ne odgovara zadovoljavajuće na druge oblike liječenja kao što su fototerapija, terapija psoralenom i ultraljubičastim A zračenjem (PUVA) te retinoidi i teški psorijatični artritis u odraslih bolesnika,
- blagog do umjereno teškog oblika Crohnove bolesti u monoterapiji ili u kombinaciji s kortikosteroidima u odraslih bolesnika koji su refraktorni na ili ne podnose tiopurine.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Metotreksat smiju propisivati samo liječnici iskusni u liječenju metotreksatom, koji u potpunosti razumiju rizike terapije metotreksatom.

Lijek trebaju rutinski primjenjivati zdravstveni djelatnici. Ako to klinička situacija dopušta, nadležni liječnik u određenim slučajevima može prepustiti supkutano primjenu samom bolesniku. Bolesnike treba educirati i obučiti kako se pravilno daje injekcija metotreksata. Davanje prve injekcije lijeka Methofill treba obaviti pod izravnim liječničkim nadzorom.

Injekcija metotreksata primjenjuje se **jednom tjedno**.

Bolesnika treba jasno upoznati s činjenicom da se lijek primjenjuje **jednom tjedno**. Preporučljivo je odrediti jedan odgovarajući dan u tjednu koji će biti rezerviran za dobivanje injekcije.

Eliminacija metotreksata sporija je u bolesnika s distribucijom u treći prostor (ascites, pleuralni izljev). Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati na pojavu toksičnosti i kod njih je potrebno smanjiti dozu ili, u nekim slučajevima, prekinuti primjenu metotreksata (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4).

### **Važno upozorenje o doziranju lijeka Methofill (metotreksat)**

Methofill (metotreksat) se **smije primjenjivati samo jednom tjedno** za liječenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog artritisa, psorijatičnog artritisa, psorijaze i Crohnove bolesti. Pogreške u doziranju prilikom primjene lijeka Methofill (metotreksat) mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, pa čak i smrti. Vrlo pažljivo pročitajte ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka.

## Doziranje

### Doziranje u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjena supkutano. Ovisno o aktivnosti bolesti i podnošljivosti lijeka od strane pojedinog bolesnika, početna se doza može postupno povećavati za 2,5 mg tjedno. Općenito se tjedna doza od 25 mg ne smije prekoračiti. Osim toga, doze više od 20 mg tjedno povezane su sa značajnim porastom toksičnosti, posebice supresijom koštane srži. Odgovor na liječenje može se očekivati nakon približno 4 – 8 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog učinka, dozu treba postupno smanjivati do najniže djelotvorne doze održavanja.

### Doziranje u djece i adolescenata mlađih od 16 godina s poliartritičnim oblicima juvenilnog idiopatskog artritisa

Djeca s površinom tijela manjom od 0,75 m<sup>2</sup> ne mogu se liječiti ovim lijekom. Ako su potrebne doze niže od 7,5 mg, treba koristiti drugi lijek.

Preporučena doza je 10 do 15 mg/m<sup>2</sup> površine tijela **jednom tjedno**. Kod slučajeva koji su refraktorni na terapiju, tjedna doza može se povećati do 20mg/m<sup>2</sup> površine tijela **jednom tjedno**. Međutim, u slučaju povećanja doze indiciran je češći nadzor.

Kod liječenja djece/adolescenata, bolesnike s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) uvijek treba uputiti specijalisti za reumatologiju.

Uporaba u djece mlađe od 3 godine ne preporučuje se budući da nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti za tu populaciju (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje u bolesnika sa psorijazom (psoriasis vulgaris) i psorijatičnim artritismom

Preporučljivo je da se tjedan dana prije početka liječenja parenteralno primjeni probna doza od 5 do 10

mg kako bi se uočile eventualne idiosinkrazijske nuspojave. Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjena supkutano. Doza se može postupno povećavati, no općenito tjedna doza ne smije biti veća od 25 mg metotreksata. Doze više od 20 mg tjedno mogu biti povezane sa značajnim porastom toksičnosti, posebice supresijom koštane srži. Terapijski učinak se može očekivati nakon približno 2 – 6 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog učinka, dozu treba postupno smanjivati do najniže djelotvorne doze održavanja.

#### Maksimalna tjedna doza

Dozu je moguće po potrebi povećati, ali općenito ne treba prekoračiti maksimalnu preporučenu tjednu dozu od 25 mg. U nekoliko iznimnih slučajeva viša doza može biti klinički opravdana, ali ne bi trebala prelaziti maksimalnu tjednu dozu od 30 mg metotreksata jer će doći do značajnog povećanja toksičnosti.

#### Doziranje u bolesnika s Crohnovom bolešću

- Početno liječenje:

25 mg tjedno primijenjeno supkutano.

Odgovor na liječenje može se očekivati nakon približno 8 do 12 tjedana.

- Terapija održavanja:

15 mg tjedno primijenjeno supkutano.

Nema dovoljno podataka o primjeni u pedijatrijskoj populaciji da bi se metotreksat preporučio za liječenje Crohnove bolesti u toj populaciji.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Metotreksat treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Dozu treba prilagoditi na sljedeći način:

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metotreksat se ne smije primijeniti

Vidjeti dio 4.3.

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Metotreksat treba primjenjivati uz veliki oprez, ako ga uopće i treba davati, bolesnicima koji imaju ili su imali značajnu bolest jetre, osobito ako je uzrokovana alkoholom. Ako vrijednost bilirubina iznosi > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotreksat je kontraindiciran.

Za cjeloviti popis kontraindikacija vidjeti dio 4.3.

#### Primjena u starijih bolesnika

U starijih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze zbog smanjene funkcije jetre i bubrega, kao i nižih rezervi folata, što se javlja u poznijoj dobi.

#### Primjena u bolesnika s distribucijom u treći prostor (pleuralni izljev, ascites)

Budući da u bolesnika u kojih postoji distribucija u treći prostor poluvrijeme eliminacije metotreksata može biti 4 puta dulje u odnosu na normalno poluvrijeme eliminacije, može biti potrebno sniziti dozu ili, u nekim slučajevima, prekinuti primjenu metotreksata (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4).

### Trajanje i način primjene

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu primjenu.  
Treba upotrijebiti sav sadržaj štrcaljke.

Otopina metotreksata za injekciju primjenjuje se supkutano.

Ukupno trajanje liječenja određuje liječnik.

Upute za supkutanu primjenu (vidjeti dio 6.6)

Napomena:

U slučaju prelaska s peroralne na parenteralnu primjenu može biti potrebno smanjenje doze zbog promjenjive bioraspoloživosti metotreksata nakon peroralne primjene.

Dodaci folne kiseline mogu se razmotriti prema aktualnim smjernicama za liječenje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Metotreksat je kontraindiciran u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teškog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.2),
- zlouporabe alkohola,
- teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina niži od 30 ml/min, vidjeti dio 4.2 i dio 4.4),
- postojeće krvne diskrazije, kao što je hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija,
- ozbiljnih akutnih ili kroničnih infekcija kao što su tuberkuloza, HIV ili drugi sindromi imunodeficijencije,
- ulkusa u usnoj šupljini i poznate aktivne gastrointestinalne ulkusne bolesti,
- trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6),
- istodobnog cijepljenja živim cjepivima.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnike treba jasno upozoriti da se lijek primjenjuje **jednom tjedno**, a ne svakodnevno.

Bolesnike koji primaju terapiju treba nadzirati na odgovarajući način kako bi se što prije mogli prepoznati i procijeniti znakovi potencijalno toksičnih učinaka ili nuspojava. Stoga metotreksat trebaju primjenjivati ili njegovu primjenu nadzirati samo liječnici koji posjeduju znanje i iskustvo u primjeni terapije antimetabolitima. Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima i preporučiti sigurnosne mjere.

### **Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere**

Prije početka terapije ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora:

Mora se napraviti kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, jetrenim enzimima, bilirubinom, albuminom u serumu, rendgenska snimka prsnog koša te testovi funkcije bubrega. Isključiti postojanje tuberkuloze i hepatitisa, ako je to klinički indicirano.

Tijekom terapije (najmanje jednom mjesečno tijekom prvih šest mjeseci, a zatim svaka tri mjeseca):

Prilikom povećanja doze potrebno je razmotriti i češći nadzor.

1. Pregled usne šupljine i grla zbog eventualnih promjena na sluznici.
2. Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima. Hematopoetska supresija izazvana metotreksatom može nastupiti naglo i pri naizgled sigurnim dozama. Svaki veći pad broja bijelih krvnih stanica ili trombocita, zahtijeva trenutačan prekid primjene lijeka te odgovarajuće medicinsko liječenje. Bolesnike treba savjetovati da prijave sve znakove i simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu infekcije. Treba pažljivo nadgledati bolesnike koji istodobno dobivaju druge hematotoksične lijekove (npr. leflunomid) i kontrolirati im krvnu sliku i trombocite.
3. Testovi funkcije jetre:  
Liječenje ne treba započinjati ili ga treba prekinuti ako su prisutne trajne ili značajne abnormalnosti u jetrenim testovima, drugim neinvazivnim pretragama fibroze jetre ili biopsiji jetre.

Privremeni porast transaminaza na vrijednosti koje su dva ili tri puta iznad gornje granice prijavljen je u bolesnika s učestalosti od 13 do 20 %. Trajno povišene razine jetrenih enzima i/ili smanjene razine serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnost. U slučaju trajno povišenih razina jetrenih enzima treba razmotriti mogućnost smanjivanja doze ili prestanka liječenja.

Histološke promjene, fibroza i rjeđe ciroza jetre mogu se pojaviti bez prethodnih abnormalnosti u nalazima testova funkcije jetre. Postoje slučajevi ciroze u kojima su vrijednosti transaminaza normalne. Stoga treba razmotriti neinvazivne dijagnostičke metode za praćenje stanja jetre, uz testove funkcije jetre. Biopsiju jetre treba razmotriti na individualnoj osnovi uzimajući u obzir komorbiditete bolesnika, anamnezu i rizike povezane s biopsijom. Faktori rizika za hepatotoksičnost uključuju prethodnu prekomjernu konzumaciju alkohola, trajno povišene jetrene enzime, bolest jetre u anamnezi, obiteljsku anamnezu nasljednih jetrenih poremećaja, šećernu bolest, pretilost i prethodni kontakt s hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama te produljeno liječenje metotreksatom.

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

Potreban je povećan oprez u bolesnika sa šećernom bolešću ovisnom o inzulinu, jer se tijekom terapije metotreksatom u izoliranim slučajevima razvila ciroza jetre bez ikakvog povišenja vrijednosti transaminaza.

4. Funkciju bubrega potrebno je pratiti testovima funkcije bubrega i analizom urina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Budući da se metotreksat izlučuje uglavnom putem bubrega, u slučaju oštećenja bubrega mogu se javiti povišene koncentracije lijeka u serumu, što može uzrokovati teške nuspojave.

U slučajevima gdje postoji mogućnost oštećenja funkcije bubrega (npr. u starijih bolesnika) treba povećati učestalost kontrola. Ovo se posebno odnosi na slučajeve kada se istodobno primjenjuju lijekovi koji utječu na eliminaciju metotreksata, uzrokuju oštećenje bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili koji mogu štetno djelovati na stvaranje krvi. Dehidracija također može povećati toksičnost metotreksata.

5. Procjena dišnog sustava: pažljivo praćenje bolesnika kako bi se uočili eventualni simptomi mogućeg oštećenja funkcije pluća te, ako je potrebno, učiniti testove za ispitivanje funkcije pluća. Zahvaćenost pluća zahtijeva brzu dijagnozu i prekid liječenja metotreksatom. Plućni simptomi (osobito suhi, neproduktivni kašalj) ili nespecifični pneumonitis koji se javi tijekom terapije metotreksatom mogu ukazivati na potencijalno opasne lezije, koje u tom slučaju zahtijevaju prekid liječenja i temeljito ispitivanje. Mogu se javiti akutni ili kronični intersticijski pneumonitis, često povezani s eozinofilijom, a zabilježeni su i smrtni slučajevi. Iako klinička slika može varirati, bolesnici s tipičnom slikom plućne bolesti inducirane metotreksatom imaju vrućicu, kašalj, dispneju, hipoksemiju i infiltrate na rendgenskom prikazu prsnog koša; pritom se mora isključiti infekcija. Pojava takvih lezija moguća je tijekom primjene svih doza.

Pored toga, pri primjeni metotreksata u reumatološkim i s njima povezanim indikacijama zabilježeni su slučajevi plućne alveolarne hemoragije. Ovaj događaj također se može povezati s vaskulitisom i ostalim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju potrebno je razmotriti hitne pretrage radi potvrđivanja dijagnoze.

6. Zbog svog učinka na imunološki sustav, metotreksat može umanjiti učinak cijepljenja i utjecati na rezultate imunoloških testova. Bolesnici s inaktivnim, kroničnim infekcijama (npr. herpes zoster, tuberkuloza, hepatitis B ili C) zahtijevaju poseban nadzor zbog mogućnosti aktiviranja infekcije. Tijekom liječenja metotreksatom ne smije se provoditi cijepljenje živim cjepivima.

U bolesnika koji primaju nisku dozu metotreksata mogu se pojaviti zloćudni limfomi; u tom se slučaju mora prekinuti primjena metotreksata. Ako se limfom ne počne spontano povlačiti, treba započeti s citotoksičnim liječenjem.

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

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

Izlučivanje metotreksata smanjeno je u bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele (ascites, pleuralni izljev). Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog toksičnosti te je potrebno smanjivanje doze ili, u nekim slučajevima, i prekid liječenja metotreksata. Prije početka liječenja metotreksatom treba drenirati pleuralne izljeve i ascites (vidjeti dio 5.2).

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

Vitaminski ili drugi preparati koji sadrže folnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti djelotvornost metotreksata.

Metotreksat kao lijek za psorijazu treba ograničiti samo na teške, tvrdokorne oblike psorijaze koji izazivaju invalidnost i koji ne pokazuju primjeren odgovor na druge oblike liječenja te isključivo nakon utvrđivanja dijagnoze biopsijom i/ili nakon konzultacije s dermatologom.

U onkoloških bolesnika koji primaju terapiju metotreksatom prijavljene su encefalopatija/leukoencefalopatija, koje ne mogu biti isključene u liječenju metotreksatom u ne-onkološkim indikacijama.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika liječenih metotreksatom zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), većinom kod kombinacije s drugim imunosupresivima. PML može imati

smrtni ishod i potrebno ga je uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosuprimiranih bolesnika s novonastalim ili pogoršanim neurološkim simptomima.

## **Plodnost i reprodukcija**

### **Plodnost**

Zabilježeno je da metotreksat u 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 u razdoblju primjene lijeka - čini se da su ti učinci reverzibilni nakon prekida terapije.

### **Teratogenost – reproduktivni rizik**

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i oštećenja u fetusa. Stoga je s bolesnicama u reproduktivnoj dobi potrebno razgovarati o mogućim rizicima učinaka na reprodukciju, gubitku trudnoće i kongenitalnim malformacijama (vidjeti dio 4.6). Prije nego što se Methofill počne primjenjivati mora se isključiti postojanje trudnoće. Ako se liječe spolno zrele bolesnice, mora se koristiti učinkovita kontracepcija tijekom liječenja i najmanje šest mjeseci nakon toga.

Za savjete o kontracepciji u muškaraca vidjeti dio 4.6.

### Natrij

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

### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od 3 godine budući da ne postoji dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti za tu populaciju (vidjeti dio 4.2).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### 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). Jednako treba postupati i s bolesnicima koji istodobno uzimaju hematotoksične lijekove (npr. leflunomid, azatioprin, retinoidi, sulfasalazin). Kombinacija leflunomida i metotreksata povećava incidenciju pancitopenije i hepatotoksičnosti.

### Dušikov oksid

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

Kombinirano liječenje metotreksatom i retinoidima kao što je acitretin ili etretinat povećava rizik od pojave hepatotoksičnosti.

### 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 i cefalotina mogu, u nekim slučajevima, smanjiti bubrežni klirens metotreksata, pa se tako istovremeno mogu pojaviti povišene koncentracije metotreksata u serumu i hematološka i gastrointestinalna toksičnost.

## Lijekovi s velikim afinitetom za vezivanje na proteine plazme

Metotreksat se veže na proteine plazme i lako može biti istisnut drugim lijekovima koji se također vežu na njih poput salicilata, hipoglikemika, diuretika, sulfonamida, difenilhidantoina, tetraciklina, kloramfenikola i p-aminobenzojeve kiseline te kiselih protuupalnih lijekova, koji mogu 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 pirazola (fenilbutazon) mogu smanjiti stupanj eliminacije metotreksata, posljedica čega može biti povećanje njegove koncentracije u serumu te se može pretpostaviti da više koncentracije u serumu izazivaju veću hematološku toksičnost. Također postoji mogućnost povećane toksičnosti prilikom kombinacije niskih doza metotreksata i nesteroidnih protuupalnih lijekova ili salicilata.

## Lijekovi koji uzrokuju nuspojave na koštanoj srži

Prilikom liječenja lijekovima koji mogu uzrokovati nuspojave na koštanoj srži (npr. sulfonamid, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) treba paziti da ne bi nastupilo izraženije oštećenje stvaranja krvi.

## Lijekovi koji mogu izazvati nedostatak folata

Istodobna primjena lijekova koji izazivaju nedostatak folata (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfamethoksazol) može dovesti do povećane toksičnosti metotreksata. Stoga treba obratiti posebnu pozornost kod onih bolesnika kod kojih već postoji manjak folatne kiseline.

## Lijekovi koji sadrže folnu kiselinu ili folinatnu kiselinu

Vitaminski ili drugi preparati koji sadrže folnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njihove derivate mogu smanjiti učinkovitost metotreksata.

## Drugi antireumatski lijekovi

Općenito se ne očekuje povećana toksičnost metotreksata pri istodobnoj primjeni lijeka Methofill s drugim antireumatskim lijekovima (npr. spojevi zlata, penicilamin, hidroksiklorokin, sulfasalazin, azatioprin, ciklosporin).

## Sulfasalazin

Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može povećati učinkovitost metotreksata, isto tako može biti uzrokom povećanja broja nuspojava zbog inhibicije sinteze folatne kiseline od strane sulfasalazina, navedene nuspojave zabilježene su rijetko u pojedinačnim slučajevima tijekom nekoliko istraživanja.

## Merkaptopurin

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



### Inhibitori protonске pumpe

Istodobna primjena inhibitora protonске pumpe poput omeprazola ili pantoprazola može biti uzrok interakcija: istodobna primjena metotreksata i omeprazola može izazvati odgođenu eliminaciju metotreksata bubrezima. U kombinaciji s pantoprazolom u jednom slučaju zabilježena je inhibicija bubrežne eliminacije metabolita 7-hidroksimetotreksata uz mijalgiju i drhtavicu.

### 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 prekomjerno konzumiranje napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, bezalkoholna pića s kofeinom, crni čaj).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### **Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena**

Tijekom terapije metotreksatom žene ne smiju zatrudnjeti, a učinkovita kontracepcija mora se primjenjivati tijekom liječenja metotreksatom i još najmanje 6 mjeseci nakon toga (vidjeti dio 4.4). Prije početka terapije, žene reproduktivne dobi moraju se upoznati s rizikom od malformacija povezanih s metotreksatom te se poduzimanjem odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću, mora sa sigurnošću isključiti svaka mogućnost postojanja trudnoće. Testove na trudnoću treba ponavljati tijekom liječenja sukladno 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. U ispitivanjima na životinjama metotreksat se pokazao genotoksičnim, zbog čega se genotoksičan učinak na spermatozoide ne može u potpunosti isključiti. Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon izloženosti oca niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg tjedno). Za više doze nema dovoljno podataka da bi se procijenili rizici od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca lijeku.

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

### **Trudnoća**

Metotreksat je kontraindiciran tijekom trudnoće u neonkološkim indikacijama (vidjeti dio 4.3). Ako za vrijeme ili tijekom šest mjeseci nakon liječenja metotreksatom ipak dođe do trudnoće, potrebno je pružiti liječnički savjet o riziku od štetnih učinaka na dijete povezanih s liječenjem i provoditi ultrazvučne preglede kako bi se potvrdio normalan razvoj fetusa.

U ispitivanjima na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, osobito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da je metotreksat teratogen u ljudi; zabilježeno je da uzrokuje fetalnu smrt, pobačaje i/ili kongenitalne abnormalnosti (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, središnjeg živčanog sustava i ekstremiteta).

Metotreksat je snažan teratogen u ljudi i uzrokuje povećan rizik od spontanih pobačaja, intrauterinog zastoja rasta i kongenitalnih malformacija u slučaju izloženosti tijekom trudnoće.

- Spontani pobačaji zabilježeni su u 42,5% trudnica liječenih niskom dozom metotreksata (manje od 30 mg tjedno), u odnosu na prijavljenu stopu od 22,5% u bolesnica s istom bolešću ali liječenih drugim lijekovima, a ne metotreksatom.

- Do velikih urođenih mana došlo je u 6,6% živorođene djece žena liječenih niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg tjedno) tijekom trudnoće, u usporedbi s približno 4% živorođene djece u bolesnica s istom bolešću liječenih drugim lijekovima, a ne metotreksatom.

Za izloženost metotreksatu tijekom trudnoće u dozama većim od 30 mg tjedno ne postoje dostatni podaci, ali se očekuju više stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija.

Kada je primjena metotreksata bila prekinuta prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

### Dojenje

Metotreksat se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog potencijala za izazivanje ozbiljnih nuspojava u dojene djece, Methofill (metotreksat) je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Stoga se dojenje mora prekinuti prije i tijekom liječenja.

### Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tijekom liječenja mogu se javiti simptomi središnjeg živčanog sustava, kao što su umor i omaglica. Metotreksat malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju supresiju koštane srži, plućnu toksičnost, hepatotoksičnost, bubrežnu toksičnost, neurotoksičnost, tromboembolijske događaje, anafilaktički šok i Stevens-Johnsonov sindrom.

Najčešće (vrlo često) opažene nuspojave metotreksata uključuju gastrointestinalne poremećaje (npr. stomatitis, dispepsija, bol u abdomenu, mučnina, gubitak apetita) i poremećaje nalaza testova jetrene funkcije (npr. povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), bilirubina, alkalne fosfataze). Druge nuspojave koje se učestalo (često) javljaju su leukopenija, anemija, trombocitopenija, glavobolja, umor, omamljenost, pneumonija, intersticijski alveolitis/pneumonitis često povezan s eozinofilijom, ulkusi u usnoj šupljini, proljev, egzantem, eritem i pruritus.

### Tablični popis nuspojava

Najznačajnije nuspojave su supresija hematopetskog sustava i gastrointestinalni poremećaji.

Sljedeći su naslovi korišteni radi organizacije nuspojava prema učestalosti:

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

#### Infekcije i infestacije

Manje često: faringitis.

Rijetko: infekcija (uključujući reaktivaciju neaktivne kronične infekcije), sepsa, konjuktivitis.

#### Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Vrlo rijetko: zabilježen su pojedinačni slučajevi limfoma koji se u određenom broju slučajeva povukao nakon prestanka liječenja metotreksatom. U nedavno provedenom ispitivanju nije bilo moguće utvrditi da terapija metotreksatom povećava učestalost pojave limfoma.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija, anemija, trombopenija.

Manje često: pancitopenija.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, težak tijek depresije koštane srži, limfoproliferativni poremećaji (vidjeti „opis“ u nastavku)

Nepoznato: eozinofilija.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije, anafilaktički šok, hipogamaglobulinemija.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: precipitacija šećerne bolesti.

#### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresija, konfuzija.

Rijetko: promjene raspoloženja.

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja, umor, omamljenost.

Manje često: omaglica.

Vrlo rijetko: bol, mišićna astenija, parestezija/hipoestezija, promjene osjeta okusa (metalni okus), konvulzije, meningizam, akutni aseptički meningitis, paraliza.

Nepoznato: encefalopatija/ leukoencefalopatija.

#### Poremećaji oka

Rijetko: poremećaji vida.

Vrlo rijetko: oštećenje vida, retinopatija.

#### Srčani poremećaji

Rijetko: perikarditis, perikardijalni izljev, perikardijalna tamponada.

#### Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija, tromboembolijski događaji.

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Često: pneumonija, intersticijski alveolitis/ pneumonitis često povezan s eozinofilijom. Simptomi koji ukazuju na moguće teško oštećenje pluća (intersticijski pneumonitis) su: suhi, neproduktivni kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

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

Nepoznato: epistaksa, plućna alveolarna hemoragija.

### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: stomatitis, dispepsija, mučnina, gubitak apetita, bol u abdomenu.

Često: ulkusi u usnoj šupljini, proljev.

Manje često: gastrointestinalni ulkusi i krvarenje, enteritis, povraćanje, pankreatitis.

Rijetko: gingivitis.

Vrlo rijetko: hematemeza, hematoreja, toksični megakolon.

### Poremećaji jetre i žuči (vidjeti dio 4.4)

Vrlo često: poremećeni nalazi testova funkcije jetre (povišene vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze i bilirubina).

Manje često: ciroza, fibroza i masna degeneracija jetre, sniženje albumina u serumu.

Rijetko: akutni hepatitis.

Vrlo rijetko: zatajenje jetre.

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: egzantem, eritem, pruritus.

Manje često: fotosenzitizacija, ispadanje kose, povećanje reumatskih čvorića, kožni ulkus, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformne erupcije na koži, urtikarija.

Rijetko: pojačana pigmentacija, akne, petehije, ekhimoza, alergijski vaskulitis.

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

Nepoznato: ekfolijacija kože/ ekfolijativni dermatitis.

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: artralgijska, mialgijska, osteoporoza.

Rijetko: prijelom zamora.

Nepoznato: osteonekroza čeljusti (posljedica limfoproliferativnih poremećaja).

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: upala i ulceracija mokraćnog mjehura, oštećenje funkcije bubrega, poremećeno mokrenje.

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

Nepoznato: proteinurija.

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: upala i ulceracije rodnice.

Vrlo rijetko: gubitak libida, impotencija, ginekomastija, oligospermija, poremećaj menstruacije, vaginalni iscjedak.

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: vrućica, narušeno zacjeljivanje rana.

Vrlo rijetko: lokalno oštećenje (stvaranje sterilnog apscesa, lipodistrofija) na mjestu primjene injekcije nakon intramuskularne ili supkutane primjene.

Nepoznato: astenija, nekroza na mjestu primjene injekcije, edem.

Pojava i stupanj težine nuspojava ovise o dozi i učestalosti primjene. Međutim, budući da teške nuspojave mogu nastati čak i pri nižim dozama, neophodno je redovito praćenje bolesnika u kratkim vremenskim razmacima od strane liječnika.

Supkutana primjena metotreksata lokalno se dobro podnosi. Opažene su samo blage lokalne kožne reakcije (kao što je osjećaj žarenja, eritem, oticanje, promjena boje, pruritus, teški svrbež, bol), koje su slabile tijekom terapije.

### **Opis odabranih nuspojava**

Limfom/ limfoproliferativni poremećaji: zabilježeni su pojedinačni slučajevi limfoma i drugih limfoproliferativnih poremećaja koji su se u određenom broju slučajeva povukli nakon prestanka liječenja metotreksatom.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

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**

### a) Simptomi predoziranja

Toksičnost metotreksata uglavnom utječe na hematopoetski sustav.

### b) Mjere za liječenje predoziranja

Kalcijev folinat je specifični antidot za neutralizaciju toksičnih štetnih učinaka metotreksata.

Kod slučajnog predoziranja potrebno je u roku od jednog sata intravenski ili intramuskularno primijeniti dozu kalcijevog folinata jednaku ili višu od štetne doze metotreksata i nastaviti s doziranjem sve dok razina metotreksata u serumu ne bude niža od  $10^{-7}$  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. Pokazalo se da ni hemodijaliza niti peritonejska dijaliza ne povećavaju eliminaciju metotreksata. Učinkoviti klirens metotreksata opažen je pri akutnoj, intermitentnoj hemodijalizi uz uporabu visokoprotičnih dijalizatora.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali imunosupresivi

ATK oznaka: L04AX03

Antireumatski lijek za liječenje kroničnih, upalnih reumatskih oboljenja i poliartritičnih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa. Imunomodulator i protuupalni lijek za liječenje Crohnove bolesti.

## Mehanizam djelovanja

Metotreksat je antagonist folne kiseline koji pripada skupini citotoksičnih lijekova koji se zovu antimetaboliti. Djeluje putem kompetitivne inhibicije enzima dihidrofolat reduktaze i tako inhibira sintezu DNK. 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 izazvano povišenje izvanstanične koncentracije adenozina na mjestima upale pridonosi tim učincima.

Međunarodne kliničke smjernice odražavaju primjenu metotreksata kao lijeka druge linije za bolesnike s Crohnovom bolešću koji ne podnose ili nisu imali adekvatan odgovor na imunomodulator prve linije kao što je azatioprin (AZA) ili 6-merkaptopurin (6-MP).

Nuspojave zabilježene u ispitivanjima provedenim s metotreksatom za Crohnovu bolest pri kumulativnim dozama ne pokazuju drugačiji sigurnosni profil metotreksata od već poznatog profila. Stoga je potrebno poduzeti slične mjere opreza prilikom primjene metotreksata za liječenje Crohnove bolesti kao i za reumatske i nereumatske indikacije metotreksata (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### **Apsorpcija**

Nakon oralne primjene, metotreksat se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Kad se metotreksat primjenjuje u niskim dozama (7,5 mg/m<sup>2</sup> i 80 mg/m<sup>2</sup> površine tijela), srednja vrijednost njegove bioraspoloživosti je približno 70%, uz moguća značajna odstupanja u istog i između različitih ispitanika (25 – 100%). Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 1 – 2 sata. Supkutana, intravenska i intramuskularna primjena imaju sličnu bioraspoloživost koja iznosi skoro 100%.

### **Distribucija**

Približno 50% metotreksata vezano je na proteine plazme. Nakon raspodjele po tkivima zabilježene su visoke koncentracije u obliku poliglutamata u jetri, bubrezima i posebice u slezeni, koje mogu zaostati tjednima ili mjesecima. Kad se primjenjuje u malim dozama, metotreksat prelazi u tjelesne tekućine u minimalnoj količini.

### **Biotransformacija**

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

### **Eliminacija**

Izlučuje se većinom u nepromijenjenom obliku, primarno putem bubrega, glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalnim tubulima.

Približno 5-20% metotreksata i 1-5% 7-hidroksimetotreksata izlučuje se putem žuči. Naglašena je enterohepatička cirkulacija.

Prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi 6 – 7 sati i pokazuje znatne varijacije (3 – 17 sati).

Poluvrijeme može biti produljeno do 4 puta u odnosu na normalno poluvrijeme u bolesnika s distribucijom u treći prostor (pleuralni izljev, ascites).

U slučaju oštećenja funkcije bubrega izlučivanje je znatno usporeno. Nije poznato ima li oštećenje jetre kakvog utjecaja na eliminaciju.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja na životinjama pokazala su da metotreksat negativno utječe na plodnost te da je embriotoksičan, fetotoksičan i teratogen. Metotreksat je mutagen *in vivo* i *in vitro*. S obzirom da nisu provedena standardna ispitivanja kancerogenosti i da podaci dobiveni iz dugotrajnih ispitivanja

toksičnosti na glodavcima nisu dosljedni, **nije moguće klasificirati metotreksat** prema kancerogenosti za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

U odsutnosti ispitivanja kompatibilnosti ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Vrsta spremnika:

Napunjene štrcaljke od bezbojnog stakla (tip I) kapaciteta 1 ml s fiksnom iglom prekrivenom krutom zaštitnom kapicom za iglu. Dodatno napunjene štrcaljke s postavljenim štitnikom za iglu. Klipovi štrcaljki sastoje se od potisnika klipa od klorbutilne gume.

#### Veličine pakiranja:

- Za 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml i 0,40 ml: pakiranja od 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 i 24 napunjene štrcaljke, s fiksnom iglom prekrivenom krutom zaštitnom kapicom za iglu. Dodatno napunjene štrcaljke s postavljenim štitnikom za iglu.
- Za 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml i 0,60 ml: pakiranja od 1, 4, 5, 6, 8 i 12 napunjenih štrcaljki, s fiksnom iglom prekrivenom krutom zaštitnom kapicom za iglu. Dodatno napunjene štrcaljke s postavljenim štitnikom za iglu.
- Za 0,50 ml: pakiranja od 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 i 12 napunjenih štrcaljki, s fiksnom iglom prekrivenom krutom zaštitnom kapicom za iglu. Dodatno napunjene štrcaljke s postavljenim štitnikom za iglu.

Sve veličine pakiranja dostupne su bez oznaka graduacije s napunjenom štrcaljkom ili štrcaljkama, s blister pakiranjem i alkoholnim maramicama. Blister pakiranja namijenjena su za pojedinačne štrcaljke s postavljenim štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Način rukovanja i zbrinjavanja mora biti u skladu s načinom za druge citotoksične pripravke u skladu s lokalnim zahtjevima. Trudnice među zdravstvenim osobljem ne smije rukovati i/ili primjenjivati metotreksat.

Metotreksat ne smije doći u kontakt s kožom ili sluznicom. U slučaju kontaminacije zahvaćeno područje mora se odmah isprati obilnom količinom vode.

Samo za jednokratnu primjenu i napomena da treba upotrijebiti sav sadržaj štrcaljke.

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

### **Upute za supkutanu primjenu.**

Najbolja mjesta za primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara,
- abdomen izuzev područja oko pupka.

1. Očistite područje oko odabranog mjesta za primjenu injekcije (npr. alkoholnom maramicom).
2. Skinite zaštitnu kapicu ravnim povlačenjem.
3. Napravite kožni nabor tako što ćete lagano stisnuti područje oko mjesta za primjenu injekcije.
4. Nabor morate držati uštinutim dok se štrcaljka ne izvadi iz kože nakon injekcije.
5. Gurnite iglu do kraja pod kožu pod kutom od 90 stupnjeva.
6. Polako i ravnomjerno pritišćite klip dok ne istisnete cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje pritisnuti. Dok održavate klip pritisnutim, izvadite iglu iz kože i dalje pod kutom od 90 stupnjeva. Štitnik za iglu će prekriti iglu kada otpustite klip. Štitnik za iglu će prekriti iglu nakon injekcije radi sprječavanja ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke.

Treba upotrijebiti sav sadržaj štrcaljke; ovaj proizvod nije namijenjen za primjenu djelomične doze.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poljska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-241871827

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17.07.2023.

Datum obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30.05.2024.