

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Metotreksat Zentiva 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Metotreksat Zentiva 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 2 ml otopine sadrži 5 mg metotreksata (2,5 mg/ml)
Jedna bočica s 2 ml otopine sadrži 50 mg metotreksata (25 mg/ml)
Jedna bočica s 10 ml otopine sadrži 1000 mg metotreksata (100 mg/ml)

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 3,62 mg natrija.
1 ml otopine Metotreksat Zentiva 25 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 4,91 mg natrija.
1 ml otopine Metotreksat Zentiva 100 mg/ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10,12 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ml otopina za injekciju /infuziju
Metotreksat Zentiva 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Bistra, žuta otopina bez vidljivih čestica.

Metotreksat Zentiva 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Bistra, narančasta do smeđa otopina, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neonkološka područja primjene:

- Teški, generalizirani oblici psorijaze i psorijatičnog artritisa kod kojih liječenje konvencionalnom terapijom nije dovoljno.

Onkološka područja primjene:

Metotreksat u niskim (pojedinačna doza <100 mg/m² tjelesne površine i srednje visokim dozama (pojedinačna doza 100 - 1000 mg/m² površine tijela) naveden je za sljedeće onkološke bolesti:

Maligni trofoblastni tumori (hidatiformna mola, korionepiteliom)

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

Rak dojke

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

Karcinomi na području glave i vrata

- za palijativnu monoterapiju u fazi metastaza ili u slučaju recidiva

Ne-Hodgkinov limfom

- za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma srednje ili visoke malignosti u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima

Rak pluća malih stanica

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

- u sklopu složenih terapijskih protokola u kombinaciji s drugim citostatskim lijekovima za terapiju održavanja remisije i profilaksu te liječenje meningealne leukemije

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

ne-Hodgkinovi limfomi primarno lokalizirani u središnjem živčanom sustavu prije radioterapije

Akutna limfoblastična leukemija (ALL)

- Profilaksa i terapija meningealne leukemije

4.2. Doziranje i način primjene

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

Važno upozorenje o doziranju Metotreksat Zentiva (metotreksat)

Prilikom liječenja psorijaze, psorijatičnog artritisa i karcinoma na području glave i vrata, Metotreksat Zentiva (metotreksat) **se smije primjenjivati samo jednom tjedno**. Pogreške u doziranju prilikom primjene lijeka Metotreksat Zentiva (metotreksat) mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući smrt. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

Doziranje kod neonkološke primjene

Psorijaza:

Preporučena doza iznosi 10-25 mg metotreksata jednom tjedno u obliku intramuskularne ili intravenske primjene.

Doza se postupno povećava dok se ne postigne optimalni rezultat terapije, ali se ne smije prekoračiti tjedna doza od 30 mg metotreksata.

Nakon postizanja željenog rezultata terapije postupno smanjenje na najmanju moguću dozu

održavanja s produženim intervalima bez terapije. Zatim slijedi prijelaz na konvencionalnu topikalnu terapiju.

Psorijatični artritis:

Preporučena doza iznosi 7,5-20 mg metotreksata jednom tjedno u obliku intramuskularne ili intravenske primjene.

Doza se postupno povećava dok se ne postigne optimalni rezultat terapije, ne smije se prekoračiti tjedna doza od 20 mg.

Nakon postizanja željenog rezultata terapije može se postupno smanjiti doza na najmanju učinkovitu dozu održavanja.

Terapija psorijatičnog artritisa metotreksatom predstavlja dugotrajno liječenje.

Doziranje u terapiji tumora (onkološka primjena)

Budući da doze metotreksata prilično variraju (ovisno o režimu liječenja), moguće je navesti samo vrijednosti koje se najčešće upotrebljavaju.

Pokazalo se korisnim da se liječenje metotreksatom podijeli kako slijedi:

a) Sustavna (intravenska i intramuskularna) primjena metotreksata:

Terapija metotreksatom u niskim dozama (pojedinačna doza ispod 100 mg/m^2 tjelesne površine) i **u srednje visokim dozama** (pojedinačna doza između 100 mg/m^2 do 1000 mg/m^2 tjelesne površine):

Maligni trofoblastni tumori (hidatiformna mola, korionepiteliom):

bolesnice s dobrom prognozom („mali rizik“): Kao monoterapija u dozi od $0,4 \text{ mg/kg}$ tjelesne težine (TT) i.m. 1. do 5. dana, ponoviti nakon 7-dnevne pauze ili $0,25\text{-}1 \text{ mg/kg}$ metotreksata i.m. 1., 3., 5. i 7. dana, ponoviti nakon 7-dnevne pauze; kalcijev folinat 24 sata nakon svake doze metotreksata.

bolesnice s lošom prognozom („visok rizik“): 300 mg/m^2 tjelesne površine i.v. u kombiniranoj terapiji.

Rak pluća malih stanica:

raspon doze $15\text{-}40 \text{ mg/m}^2$ površine tijela kao pojedinačna doza, npr. 25 mg/m^2 površine tijela i.v. svaka 3 tjedna.

Rak dojke:

40 mg/m^2 površine tijela i.v. 1. i 8. dana u kombinaciji s ciklofosfamidom i fluorouracilom sukladno CMF protokolu (Ciklofosamid, Metotreksat, 5-Fluorouracil).

Karcinomi na području glave i vrata:

$40\text{-}60 \text{ mg/m}^2$ površine tijela i.v. jednom tjedno kao monoterapija.

Ne-Hodgkinov limfom:

U okviru kombinirane terapije s pojedinačnom dozom metotreksata od 120 mg/m^2 površine tijela.

Akutna limfoblastična leukemija:

Za održavanje remisije u okviru složenih terapijskih protokola, pojedinačne doze metotreksata od 20 do 40 mg/m^2 površine tijela.

Terapija metotreksatom u visokim dozama (pojedinačna doza iznad 1000 mg/m^2 površine tijela):

Ne-Hodgkinovi limfomi primarno lokalizirani u središnjem živčanom sustavu (SŽS):

Za liječenje limfoma primarno lokaliziranih u središnjem živčanom sustavu (SŽS) nije moguće navesti jedinstveni režim liječenja i doziranja. U studijama su se doze od najmanje 1500 mg/m^2 do

4000 mg/m² površine tijela metotreksata i.v. kao pojedinačna doza tijekom više ciklusa kao monoterapija ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili intratekalno danim metotreksatom ili s drugim lijekovima učinkovitima u kemoterapiji pokazale učinkovitima. Pojediniosti se nalaze u posebnoj medicinskoj literaturi.

Za terapiju ne-Hodgkinovih limfoma primarno lokaliziranih u središnjem živčanom sustavu kod bolesnika s imunosupresijom, npr. zbog infekcije HIV-om, upućuje se na posebnu medicinsku literaturu.

Akutna limfoblastična leukemija (ALL):

ALL u odrasloj dobi: Pojedinačne doze metotreksata od 1500 mg/m² površine tijela kao dio kombiniranog režima.

ALL kod djece i adolescenata: Uobičajene pojedinačne doze u rasponu od oko 1000 mg/m² površine tijela do 5000 mg/m² površine tijela (u sklopu kombiniranog režima).

b) Intratekalna primjena metotreksata:

Intratekalna primjena metotreksata pokazala se učinkovitom za profilaksu i terapiju meningealne leukemije ili za terapiju primarno cerebralnog limfoma CNS.

Kod intratekalne primjene metotreksat treba dozirati prema dobi jer volumen likvora više korelira s volumenom mozga koji ovisi o dobi nego s površinom tijela ili težinom.

- | | |
|------------------------------------|---|
| • Djeca ≤ 3 mjeseca | 3 mg metotreksata intratekalno |
| • Djeca u dobi od 4 do 11 mjeseci: | 6 mg metotreksata intratekalno, |
| • Djeca u dobi od jedne godine: | 8 mg metotreksata intratekalno, |
| • Djeca u dobi od dvije godine: | 10 mg metotreksata intratekalno, |
| • Djeca u dobi od 3 do 8 godina: | 12 mg metotreksata intratekalno, |
| • Bolesnici stariji od 8 godina: | 12 mg do maksimalno 15 mg metotreksata intratekalno |

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

Metotreksat bez konzervansa razrjeđuje se u odgovarajućem, sterilnom otapalu bez konzervansa, kao što je primjerice izotonična fiziološka otopina, do 1 mg/ml. Ne smije se prekoračiti koncentracija od 5 mg/ml metotreksata za intratekalnu primjenu.

Oprez: Pripravci i/ili razrijeđene otopine metotreksata koje sadrže konzervanse, **ne smiju** se primijeniti intratekalno ili u visokim dozama!

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Zbog smanjene funkcije jetre i bubrega te smanjenih tjelesnih zaliha folata koji se pojavljuju kod starijih bolesnika, metotreksat treba primjenjivati s krajnjim oprezom i u relativno niskim dozama. Osim toga ove bolesnike treba pažljivo motriti zbog pojave prvih znakova toksičnosti.

Djeca i adolescenti

Ispitivanja o sigurnosti i djelotvornosti terapije metotreksatom kod djece i adolescenata provedene su samo u kemoterapiji kod raka i kod juvenilnog reumatoidnog artritisa. Analize objavljenih ispitivanja pokazale su da je sigurnost primjene metotreksata kod djece i adolescenata s rezultatima primijećenim kod odraslih usporediva u slučaju reumatoidnog artritisa.

Prilikom primjene metotreksata kod djece i adolescenata treba postupati s posebnim oprezom i prema odgovarajućem terapijskom protokolu.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega preporučuju se sljedeće doze:

<i>Klirens kreatinina (ml/min)</i>	<i>% standardne doze</i>
<i>>80</i>	<i>puna doza</i>
<i>80</i>	<i>75</i>
<i>60</i>	<i>63</i>
<i>50</i>	<i>56</i>
<i><50</i>	<i>Preporučuje se alternativno liječenje</i>

Način primjene

Liječenje metotreksatom smije se provoditi samo uz točno poznavanje predviđene terapijske metode (režima liječenja) i s time povezanih rizika te mjera opreza.

Metotreksat Zentiva - otopina za injekciju može se primijeniti intravenski (i.v.), intramuskularno (i.m.) ili intratekalno. U okviru terapije visokim dozama metotreksat se može primijeniti kao kontinuirana i.v. infuzija (0,9 %-tnom otopinom NaCl, 5 %-tnom otopinom glukoze ili vodom za injekcije, vidjeti dio 6.2).

Oprez: Pripravci i/ili razrijeđene otopine metotreksata koji sadrže konzervanse, **ne smiju** se primijeniti intratekalno ili u visokim dozama!

Preduvjet za liječenje metotreksatom jest da se mogu utvrditi razine metotreksata u serumu.

Kalcijev folinat

Kod doziranja metotreksata s pojedinačnom dozom od 100 mg/m² površine tijela nakon liječenja metotreksatom mora uslijediti davanje kalcijevog folinata (Rescue).

Kod pacijenata s psorijazom ili psorijatičnim artritismom folna kiselina ili folinska kiselina mogu smanjiti toksičnosti uzrokovane metotreksatom kao što su gastrointestinalni simptomi, stomatitis, alopecija i povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti također dio 4.5; vitamini). Prije davanja dodatka kalcijevog folinata poželjno je utvrditi razinu vitamina B12. To osobito vrijedi za bolesnike u dobi iznad 50 godina jer davanje folinata može prikriti simptome nedostatka vitamina B12.

4.3. Kontraindikacije

Primjena Metotreksata Zentiva kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na metotreksat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teške i/ili postojeće aktivne infekcije
- stomatitis, ulceracije gastrointestinalnog trakta
- teško oštećenje jetrene funkcije
- teško oštećenje bubrežne funkcije s klirensom kreatinina <50 ml/min
- disfunkcije hematopoetskog sustava (npr. nakon prethodne radioterapije ili kemoterapije)
- imunodeficijencija
- povećana konzumacija alkohola
- trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- dojenje (vidjeti dio 4.6)
- postojeće teške bolesti pluća.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opće upute

Zabilježeni su smrtni slučajevi tijekom primjene metotreksata u liječenju malignih bolesti, kod psorijaze i kroničnog poliartritisa.

Zbog mogućnosti ozbiljnih toksičnih reakcija (koje mogu biti smrtonosne) metotreksat se tek nakon pomne dijagnoze i odgovarajućeg medicinskog savjetovanja preporučuje samo u slučaju oboljenja od tumora opasnog po život ili kod generaliziranih oblika psorijaze ili psorijatičnog artritisa otpornih na terapiju.

Stalno i pažljivo praćenje bolesnika koji primaju metotreksat apsolutno je potrebno jer metotreksat ima visoki potencijal toksičnosti. Učestalost i težina reakcija na toksičnost mogu biti u korelaciji s učestalošću i visinom doze, ali su primijećene pri svim razinama doziranja i u svakoj fazi liječenja. Kada se pojave takve reakcije, dozu je potrebno smanjiti ili prekinuti liječenje i treba poduzeti protumjere. Ponovno uvođenje terapije dopušteno je uz odgovarajuće mjere opreza i pod stalnim promatranjem bolesnika.

Visoke su doze metotreksata za terapiju neoplastičnih bolesti izvan odobrenih indikacija u ispitivanju i njihova terapijska prednost nije utvrđena.

Prekid uzimanja metotreksata ne dovodi uvijek do potpunog nestajanja nastalih nuspojava.

Preduvjet za liječenje metotreksatom jest da se mogu utvrditi razine metotreksata u serumu.

Doziranje kod psorijaze i psorijatičnog artritisa

Bolesnika treba pažljivo uputiti na preporučenu tjednu primjenu. Slučajna svakodnevna primjena može dovesti do smrtne toksičnosti.

Kod **bolesnika s patološkim nakupljanjem tekućine u tjelesnim šupljinama** („treći odjeljak“) kao što su ascites ili pleuralni izljevi produžuje se poluvrijeme eliminacije metotreksata iz plazme. Njih po mogućnosti treba ukloniti punkcijom prije početka terapije metotreksatom.

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

Kod **bolesnika s dijabetesom melitus ovisnom o inzulinu** nužan je povećani oprez jer se tijekom terapije metotreksatom sporadično može razviti ciroza jetre bez porasta transaminaze.

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

Povremeno su uz primjenu niske doze metotreksata zabilježene **pojave malignih limfoma** koji su se nekim slučajevima povukli nakon prekida terapije metotreksatom pa nije bilo nužno liječenje citostaticima. U slučaju pojave limfoma stoga treba prvo prekinuti terapiju metotreksatom, i samo ako se limfom ne počne smanjivati treba započeti s prikladnom terapijom.

U nedavnom istraživanju nije utvrđena povećana učestalost pojave limfoma kod liječenja metotreksatom.

U slučaju **akutne limfatične leukemije** metotreksat može uzrokovati bol u lijevom gornjem dijelu trbuha (upala kapsule slezene zbog uništenih stanica leukemije).

Kod stanja nakon terapije lijekovima s kumulativnom mijelotoksičnošću i zračenja koje zahvaća koštanu srž treba voditi računa o ograničenoj rezervi koštane srži. Navedeno može imati za posljedicu povećanu osjetljivost koštane srži na terapiju metotreksatom, s pojačanom supresijom hematopoetskog sustava. Kod dugotrajnije terapije metotreksatom treba po potrebi provesti biopsije koštane srži. Metotreksat primijenjen istovremeno s **radioterapijom** može povećati rizik od nekroze mekog tkiva i od osteonekroze.

Kod istodobnog uzimanja **nesteroidnih protuupalnih lijekova** i metotreksata potreban je poseban oprez. U tom kontekstu prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući smrtnu slučajevu, kao i neočekivano snažne supresije koštane srži, aplastična anemija i gastrointestinalna toksičnost osobito nakon davanja visokih doza metotreksata.

Zbog svojeg **hepatotoksičnog učinka** tijekom terapije metotreksatom treba se odreći konzumacije alkohola i uzimanja hepatotoksičnih i potencijalno hepatotoksičnih lijekova.

Metotreksat može uzrokovati akutni **hepatitis** i kroničnu, moguće smrtonosnu **hepatotoksičnost** (fibroze i ciroze jetre), ali obično nakon dugotrajne primjene. Često se primjećuje akutni porast jetrenih enzima. On je obično prolazan i asimptomatski te se čini se da ne nagovještava jetrenu bolest. Trajno abnormalne vrijednosti i/ili snižena razina albumina u serumu može biti pokazatelj teške jetrene toksičnosti.

Kod bolesnika s prethodnim zračenjem lubanje prijavljena je **leukoencefalopatija** nakon intravenskog davanja metotreksata.

Kronična leukoencefalopatija nastupila je i kod bolesnika koji su bez prethodnog zračenja lubanje dobili ponovljenu visoku dozu metotreksata s kalcijevim folinatom (rescue).

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.

Znakove **neurotoksičnosti** potrebno je pratiti kod bolesnika nakon intratekalne primjene metotreksata.

Kod visokih doza metotreksata primijećen je prolazni akutni neurološki sindrom koji se, između ostalog, manifestira abnormalnim ponašanjem, žarišnim senzomotoričkim simptomima (uključujući prolaznu sljepoću) i abnormalnim refleksima. Točan je uzrok nepoznat.

Kod pacijenata dječje dobi s akutnom limfoblastičnom leukemijom koji su povremeno primali 1000 mg/m² metotreksata i.v. primijećena je teška neurotoksičnost, često u obliku generaliziranih ili žarišnih napada. Kod pacijenata s ovim simptomima često se mogla dokazati leukoencefalopatija i/ili mikroangiopatska kalcifikacija.

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

Postoje izvješća o bolesnicima s periventrikularnim CNS limfomom kod kojih se razvila moždana kila nakon intratekalne primjene metotreksata.

Primijećene su teške neurološke nuspojave od glavobolje do paralize, kome i napadaja sličnih moždanom udaru. Najčešće su se javljale kod djece i mladih osoba koje su uz metotreksat uzimale i citarabin.

Obavezan je poseban oprez kod bolesnika sa **smanjenom funkcijom pluća**.

Pulmonalne komplikacije, alveolitis ili pneumonitis sa simptomima kao što su suhi nadražajni kašalj, groznica, kašalj, bolovi u toraksu, dispneja, hipoksemija i infiltrati na rendgenskoj slici toraksa ili nespecifična pneumonija koja se javlja za vrijeme terapije metotreksatom mogu biti naznake eventualno opasnog oštećenja s mogućim smrtnim ishodom. Biopsije pluća su pokazale različite nalaze (npr. intersticijski edem, mononuklearni infiltrati ili nekazeozni granulomi). Kod sumnje na te komplikacije treba odmah prekinuti terapiju metotreksatom, a bolesnika temeljito pregledati kako bi se isključile infekcije i tumori. Bolesti pluća inducirane metotreksatom mogu se pojaviti akutno u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, one nisu uvijek potpuno reverzibilne, a opisane su i pri malim dozama od 7,5 mg tjedno.

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.

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

Metotreksat treba s posebnim oprezom primjenjivati kod **bolesnika s infektima u floridnom stadiju**. Metotreksat je kontraindiciran kod bolesnika s manifestnim, odnosno dijagnostičko-laboratorijskim pretragama potvrđenim **sindromima nedostatka imuniteta**. Nakon jednokratnog ili kontinuiranog davanja metotreksata prijavljene su teške, ponekad smrtonosne alergijske **reakcije na koži** kao Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom).

Primjena UV zračenja i istodobna terapija metotreksatom mogu pogoršati psorijatičke lezije. Dermatitis uzrokovan zračenjem i opekline od sunca mogu se ponovno javiti tijekom uzimanja metotreksata.

Povećan je rizik od infekcija kod terapije citostaticima nakon **cijepljenja živim cjepivima**. Za vrijeme terapije metotreksatom bolesnici se ne smiju cijepiti živim cjepivima. Postoje izvješća o diseminiranim infekcijama kravljim boginjama nakon preventivnog cijepljenja protiv boginja kod bolesnika koji su primali terapiju metotreksatom. Citostatici mogu smanjiti stvaranje antitijela nakon cijepljenja protiv gripe.

Zbog djelovanja na imunološki sustav metotreksat može poremetiti rezultate cijepljenja i testiranja (imunološki testovi za utvrđivanje imunološke reakcije). Za vrijeme terapije metotreksatom provedena cijepljenja mogu biti neučinkovita.

Preporučuju se sljedeće **kontrolne pretrage i sigurnosne mjere** (osobito kod terapije metotreksatom u visokim dozama):

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

Redovite **kontrolne razine metotreksata u serumu** potrebne su ovisno o doziranju, odnosno primijenjenom terapijskom protokolu, posebice za vrijeme i nakon terapije metotreksatom u visokoj dozi (vidjeti i dio 4.9). Time se u velikoj mjeri može smanjiti toksičnost i mogući mortalitet zbog terapije metotreksatom.

Bolesnicima koji pate od pleuralnih izljeva, ascitesa, zatvora probavnog trakta, koji su prethodno prošli terapiju cisplatinom, pate od dehidracije, sniženog pH mokraće ili narušene funkcije bubrega

osobito prijeti povećanje razine metotreksata ili sporo smanjivanje razine metotreksata i stoga je potreban strog nadzor. Kod nekih bolesnika se i bez navedenih prepoznatljivih razloga metotreksat može sporije izlučivati. Važno je te bolesnike identificirati u roku od 48 sati nakon terapije jer u suprotnom toksičnost metotreksata može biti ireverzibilna.

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

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

Tijekom terapije metotreksatom treba **stalno provjeravati krvnu sliku**, uključujući broj trombocita i leukocita (dnevno do jednom tjedno). Broj leukocita i trombocita treba prije početka kombinirane terapije koja uključuje metotreksat u visokoj dozi biti veći od najmanjih vrijednosti navedenih u protokolu (leukociti 1000 do 1500/ μ l, trombociti 50000 do 100000/ μ l).

Leukopenija i trombopenija nastupaju općenito 4 do 14 dana nakon davanja metotreksata. 12 do 21 dan nakon uzimanja metotreksata rijetko nastupa druga faza leukopenije. Kod liječenja neoplastičnih bolesti terapija metotreksatom treba se nastaviti samo ako je moguća korist veća od rizika teške mijelosupresije.

Prvi znakovi tih po život opasnih komplikacija mogu biti: povišena tjelesna temperatura, grlobolja, ulceracije sluznice usta, tegobe slične gripi, jaka iscrpljenost, krvarenje iz nosa i krvarenja kože.

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

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

Kod 13 - 20 % bolesnika primijećeno je privremeno dvostruko do trostruko **povećanje vrijednosti transaminaza** od uobičajenih vrijednosti. To u pravilu nije razlog za mijenjanje terapije. Međutim, dugotrajne promjene vrijednosti jetrenih enzima i/ili smanjenje serumskog albumina mogu biti znakovi teške jetrene toksičnosti. U slučaju dugotrajnog povećanja vrijednosti jetrenih enzima treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Kod bolesnika s dugotrajnijom disfunkcijom jetre u svakom slučaju treba prekinuti s uzimanjem metotreksata.

Određivanjem jetrenih enzima ne može se sa sigurnošću predvidjeti razvoj oštećenja jetre koje bi se moglo dokazati morfološkim metodama. Drugim riječima, čak i pri normalnim vrijednostima transaminaza može doći do fibroze ili rijetko ciroze jetre koje bi se mogle dokazati samo histološkim pretragama. U slučaju dugotrajnog povećanja vrijednosti jetrenih enzima treba razmotriti smanjenje doze ili dodatne stanke u terapiji.

Kod bolesnika s psorijazom prije početka liječenja treba opetovano provesti test funkcije jetre, uključujući serumski albumin i protrombinsko vrijeme. U početnoj fazi fibroze ili ciroze vrijednosti su jetre često normalne; lezije se mogu otkriti samo biopsijom. Stoga se preporučuje da se biopsija napravi

- 1.) prije početka liječenja ili odmah nakon njega (u roku od 2 do 4 mjeseca);
- 2.) nakon kumulativne ukupne doze od 1,5 g; i
- 3.) nakon svakog idućeg povećanja doze za 1,0 do 1,5 g.

U slučaju srednje teške fibroze ili ciroze svakog stupnja liječenje se mora prekinuti; u slučaju lagane fibroze preporučuje se ponovna biopsija nakon 6 mjeseci. Relativno česti su manje loši nalazi prije početka liječenja poput masnih naslaga ili blaga upala portalnih vena nižeg stupnja. Iako te lagane promjene u normalnim slučajevima nisu razlog da se ne započne ili prekine terapija metotreksatom, lijek je potrebno oprezno primjenjivati.

Kada rezultat biopsije jetre pokazuje promjene nižeg stupnja (Roenigk stupnjevi I, II ili III), može se nastaviti liječenje metotreksatom ako se bolesnik nadzire u skladu s prethodno navedenim preporukama. Terapiju metotreksatom treba prekinuti kod svakog bolesnika koji odbija biopsiju ili kod kojeg biopsija pokazuje promjene srednjeg stupnja do teških promjena (stupanj IIIb ili IV prema Roenigku).

Primjenom metotreksata može se pogoršati **funkcija bubrega**.

Preporučuje se **kontrola kreatinina, ureje i elektrolita** drugi i treći dan, osobito kod terapije metotreksatom u visokoj dozi, kako bi se rano prepoznao poremećaj izlučivanja metotreksata. Posljedica terapije metotreksatom može biti **akutno zatajenje bubrega** s oligurijom/anurijom i porastom vrijednosti kreatinina. To je vjerojatno uvjetovano precipitacijom metotreksata i njegovih metabolita u renalne tubule.

Ako postoje naznake **ograničenja funkcije bubrega** (npr. izražene nuspojave prethodne terapije metotreksatom ili smetnje otjecanja mokraće), treba odrediti klirens kreatinina. Terapija metotreksatom u visokoj dozi treba se provoditi samo pri normalnoj vrijednosti kreatinina. Budući da se metotreksat pretežno eliminira bubrezima, kod smanjenog klirensa kreatinina treba računati s usporenom eliminacijom, što može dovesti do teških nuspojava. Kod povišenog serumskog kreatinina potrebno je smanjiti dozu, a kod vrijednosti serumskog kreatinina iznad 2 mg/dl ne smije se primijeniti terapija metotreksatom. Češći nadzor potreban je kod granične funkcije bubrega (npr. u starijoj životnoj dobi). To posebice vrijedi ako se dodatno daju lijekovi koji umanjuju izlučivanje metotreksata, uzrokuju oštećenja bubrega (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi) ili mogu dovesti do poremećaja stvaranja krvi.

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

Stanja koja dovode do **dehidracije** poput povraćanja, proljeva, stomatitisa, mogu povećati toksičnost metotreksata zbog povećanja koncentracija djelatne tvari lijeka. U takvim slučajevima treba prekinuti uzimanje metotreksata do prestanka simptoma.

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

Osobito strogi nadzor bolesnika potreban je pri prethodnoj intenzivnoj terapiji zračenjem, lošijem općem stanju i u mladenačkoj ili starijoj dobi.

Češći kontrolni pregledi mogu biti potrebni tijekom inicijalne faze liječenja, kod promjena doziranja ili tijekom razdoblja u kojem postoji veći rizik za povišenu razinu metotreksata u krvi (npr. dehidracija, smanjena funkcija bubrega, dodatna ili povećana doza istodobno propisanih lijekova kao npr. nesteroidni protuupalni lijekovi).

Pedijatrijska populacija

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

Starija populacija

Poseban oprez potreban je kod bolesnika starije životne dobi. Bolesnike treba u kratkim vremenskim razmacima pregledavati radi otkrivanja ranih znakova toksičnosti. Klinička farmakologija primjene metotreksata kod bolesnika starije životne dobi još nije potpuno istražena. Doziranje metotreksata treba prilagoditi zbog starije životne dobi smanjenim funkcijama jetre i bubrega. Za bolesnike starije životne dobi (od 55 godina) razvijeni su djelomično modificirani terapijski protokoli, npr. za liječenje ALL-a (akutne limfatične leukemije).

Plodnost i reprodukcija

Plodnost

Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje poremećaj plodnosti, oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju za vrijeme liječenja i tijekom kratkog razdoblja nakon prestanka liječenja te da utječe na spermatogenezu i oogenezu tijekom razdoblja primjene lijeka - čini se da se ti učinci povlače nakon prekida terapije.

Teratogenost – Reproductivni rizik

Metotreksat u ljudi uzrokuje embriotoksičnost, pobačaj i fetalne malformacije. Stoga je s bolesnicama reproduktivne dobi potrebno razgovarati o mogućim rizicima od učinaka na reprodukciju, gubitak trudnoće i kongenitalne malformacije (vidjeti dio 4.6.). U neonkološkim indikacijama mora se isključiti postojanje trudnoće prije nego što se Metotreksat Zentiva počne primjenjivati. 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Metotreksat Zentiva 25 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

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

Metotreksat Zentiva 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Ovaj lijek sadrži 131,08 mg natrija po bočici od 10 ml, što odgovara 6,55 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Istodobnim davanjem određenih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) uz terapiju metotretksatom u visokim dozama povećava se i produljuje razina metotretksata u serumu što može dovesti do smrtonosne hematološke i gastrointestinalne toksičnosti. U pokusima na životinjama, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući salicilatnu kiselinu, doveli su do smanjenja tubularne sekrecije metotretksata i time do povećanja njegove toksičnosti zbog povećane razine metotretksata. Zato NSAID-e i metotretksat u malim dozama treba istodobno primjenjivati samo uz oprez.

Leflunomid

Kombinirana primjena metotretksata s leflunomidom može povećati rizik od pancitopenije.

Lijekovi s visokim stupnjem vezanja za proteine plazme

Metotretksat se djelomično veže na serumski albumin. Sljedeći lijekovi istiskuju metotretksat sa serumskog albumina, čime se povećava bioraspoloživost (neizravno povećanje doze): salicilati, difenilhidantoin, cefalotin, nesteroidni protuupalni lijekovi, barbiturati, sredstva za smirenje, tetraciklini, fenazon derivati, sulfonamidi (antidiabetici, diuretici), oralni kontraceptivi i para-aminobenzojeva kiselina.

Probenecid

Probenecid usporava transport u renalne tubule; istodobnu primjenu s metotretksatom treba stoga pažljivo pratiti.

Lijekovi s nuspojavama povezanim s koštanom srži

U slučaju prethodnog liječenja lijekovima koji mogu izazvati nuspojave povezane s koštanom srži (npr. sulfonamidi, kloramfenikol, difenilhidantoin, fenazon derivati) treba u obzir uzeti mogućnost ozbiljnih smetnji centara za stvaranje krvi.

Vinkristin, epipodofilotoksini i probenecid mogu povećanjem unutarstaničnog nakupljanja metotreksata pojačati citotoksično djelovanje.

Kemoterapeutici

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

Oralni antibiotici i antibiotici širokog spektra koji se ne mogu apsorbirati

Oralni antibiotici, kao što su tetraciklin, kloramfenikol te antibiotici širokog spektra koji se ne apsorbiraju, mogu smanjiti intestinalnu apsorpciju metotreksata ili interferirati s enterohepatičkom cirkulacijom putem inhibicije crijevne flore i suprimirajući metabolizam metotreksata bakterijama.

Istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola i metotreksata može u rijetkim slučajevima dovesti do povećanja depresije koštane srži, vjerojatno zbog smanjene tubularne sekrecije i/ili dodatnog učinka nedostatka folne kiseline.

Merkaptopurin

Metotreksat povećava koncentraciju merkaptopurina u plazmi. Kod istodobne primjene metotreksata i merkaptopurina stoga može biti neophodna prilagodba doze.

Vitamini i lijekovi koji smanjuju djelovanje metotreksata

Istodobna primjena vitaminskih preparata koji sadrže folnu kiselinu ili njezine derivate (osobito folinska kiselina) može ometati djelovanje metotreksata, ali nedostatak folne kiseline može uzrokovati povećanu toksičnost metotreksata. Visoke doze leukovorina mogu smanjiti učinkovitost intratekalno danog metotreksata.

Nadalje, sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak metotreksata: kortikosteroidi, L-asparaginaza, bleomicin, triamteren i alopurinol.

Leukovorin

Prethodne studije na životinjama i ljudima pokazale su da male količine leukovorina danog intravenskim putem dolaze do cerebrospinalnog likvora prvenstveno u obliku 5-metiltetrahidrofolat, a kod ljudi ostaju za 1 do 3 reda veličine ispod razine metotreksata postignute nakon intratekalne primjene.

Radioterapija

U slučaju primjene metotreksata tijekom radioterapije može se povećati rizik od pojave nekroze mekih tkiva ili kosti.

Citarabin

Rizik od teških neuroloških nuspojava, kao što su glavobolja, paraliza, koma i napadaji slični moždanom udaru može kod istodobne primjene metotreksata i citarabina biti povećan (vidjeti također dio 4.4).

Penicilini i sulfonamidi

Penicilini i sulfonamidi mogu smanjiti renalni klirens metotreksata; a hematološka i gastrointestinalna toksičnost primijećene su u kombinaciji s niskim kao i visokim dozama metotreksata.

Hepatotoksini

U slučaju češće konzumacije alkohola ili uzimanja lijekova koji oštećuju jetru, npr. azatioprin, leflunomid, retinoidi i sulfasalazin, može se pojačati hepatotoksičnost. Bolesnike koji moraju dodatno uzimati hepatotoksične lijekove potrebno je pomno pratiti.

Teofilini, napici koji sadrže kofein ili teofilin

Metotreksat može smanjiti klirens teofilina. Zbog toga kod istodobne primjene s metotreksatom treba češće kontrolirati razine teofilina u plazmi. Za vrijeme liječenja metotreksatom treba izbjegavati pretjeranu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, hladni napitci koji sadrže kofein, crni čaj) zbog moguće interakcije između metotreksata i metilksantina na adenozijskim receptorima, što može uzrokovati smanjenje djelotvornosti metotreksata.

Anestetici

Primjena dušičnog oksidula (dušikov(I) oksid) pojačava učinak metotreksata na metabolizam folata, uzrokujući povećanu toksičnost kao što su teška, nepredvidljiva mijelosupresija i stomatitis, a u slučaju intratekalne primjene povećanu tešku, nepredvidljivu neurotoksičnost. Iako se ovaj učinak može umanjiti primjenom kalcijevog folinata, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dušičnog oksidula i metotreksata.

Inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) može usporiti ili inhibirati izlučivanje metotreksata putem bubrega i zbog toga dovesti do neizravnog povećanja doze.

Kolestiramin

Kolestiramin može povećati ne-renalnu eliminaciju metotreksata ometanjem enterohepatičkog ciklusa.

Kortikosteroidi

U pojedinačnim slučajevima, kod istodobne primjene s metotreksatom, kortikosteroidi su uzrokovali diseminirani herpes zoster kod bolesnika s herpes zosterom ili post-herpetičnom neuralgijom.

Bolesnike koji istodobno dobivaju **koncentrirane eritrocite** i metotreksat treba osobito pomno pratiti. Kod bolesnika koji nakon infuzije metotreksata preko 24 sata primaju transfuziju krvi može doći do pojačane toksičnosti na temelju produljenih viših koncentracija metotreksata u serumu.

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 i mora se sa sigurnošću isključiti svaka mogućnost postojanja trudnoće pomoću odgovarajućih mjera, npr. testom na trudnoću. Testove na trudnoću treba ponavljati tijekom liječenja sukladno kliničkoj potrebi (npr. nakon bilo kakve stanke u kontracepciji). Žene 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 upućuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon izloženosti oca niskim dozama metotreksata (manje od 30 mg tjedno). Za veće doze ne postoji dovoljno podataka kako bi se procijenili rizici od malformacija ili spontanog pobačaja nakon izloženosti oca.

Kao mjera predostrožnosti, spolno aktivnim muškim bolesnicima ili njihovim partnericama preporučuje se da primjenjuju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškog bolesnika te najmanje 6 mjeseci nakon prestanka uzimanja metotreksata. Muškarci ne bi smjeli donirati sjeme tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon prestanka primjene metotreksata.

Trudnoća

Metotreksat je kontraindiciran tijekom trudnoće u neonkološkim indikacijama (vidjeti dio 4.3). Ako tijekom liječenja metotretksatom ili tijekom 6 mjeseci nakon liječenja ipak dođe do trudnoće, potrebno je pružiti liječnički savjet o riziku od štetnih učinaka na dijete povezanih s liječenjem i provoditi ultrazvučne pretrage kako bi se potvrdio normalan razvoj ploda. 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 udova).

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

- Spontani pobačaji zabilježeni su u 42,5 % trudnica liječenih niskom dozom metotretksata (manje od 30 mg tjedno) u odnosu na prijavljenu stopu od 22,5 % u bolesnica s istim bolestima liječenih drugim lijekovima a ne metotretksatom.
- Do velikih urođenih mana došlo je u 6,6 % živorođene djece žena liječenih niskim dozama metotretksata (manje od 30 mg tjedno) tijekom trudnoće u usporedbi s približno 4% živorođene djece u bolesnica s istim bolestima liječenih drugim lijekovima a ne metotretksatom.

Za izloženost metotretksatu tijekom trudnoće u dozama većim od 30 mg tjedno ne postoje dostatni podatci, ali očekuju se više stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija, osobito kod doza koje se obično koriste kod onkoloških indikacija..

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

Kada se primjenjuje u onkološkim indikacijama, metotreksat se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. U svakom pojedinačnom slučaju korist liječenja mora se odvagati u odnosu na mogući rizik za fetus. Ako se lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima metotreksat, bolesnicu treba obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Budući da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko, njegova je primjena za vrijeme dojenja kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ako je liječenje metotretksatom ipak neophodno tijekom dojenja, potrebno je prestati s dojenjem.

Plodnost

Metotreksat utječe na spermatogenezu i oogenezu i može smanjiti plodnost. Zabilježeno je da metotreksat u ljudi uzrokuje oligospermiju, poremećaj menstruacije i amenoreju. Čini se da su ovi učinci reverzibilni nakon prekida liječenja u većini slučajeva. Budući da metotreksat može biti genotoksičan u višim dozama, u onkološkim indikacijama se ženama koje planiraju zatrudnjeti savjetuje se da se prije terapije obrate centru za genetičko savjetovanje ako je moguće, a muškarci trebaju potražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme prije nego što započnu s terapijom (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena metotretksata može dovesti do nuspojava u središnjem živčanom sustavu kao što su umor i vrtoglavica. Zbog toga sposobnost upravljanja vozilima i/ili rukovanja strojevima može u pojedinim slučajevima biti ograničena. Taj je utjecaj osobito izražen u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Učestalosti nuspojava je procijenjena prema sljedećim kriterijima:

vrlo često	($\geq 1/10$)
često	($\geq 1/100, <1/10$)
manje često	($\geq 1/1000, <1/100$)
rijetko	($\geq 1/10000, <1/1000$)
vrlo rijetko	(< 1/10000, nepoznato (nije moguće procijeniti učestalosti na temelju raspoloživih podataka))

Organski sustavi

Srčani poremećaji

Rijetko	hipotonija
Vrlo rijetko	perikardni izljev, perikarditis

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često	anemija, supresija hematopoeze, trombocitopenija
Vrlo rijetko	aplastična anemija, limfoproliferativni poremećaji
Nepoznato	limfadenopatije i limfoproliferativne bolesti (u nekim slučajevima reverzibilne), pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza, eozinofilija

Poremećaji živčanog sustava

Manje često	grčevi, encefalopatija/leukoencefalopatija, glavobolja, hemipareza
Rijetko	vertoglavica, pareza, poremećaji govora, uključujući dizartriju i afaziju
Vrlo rijetko	neobične kranijalne senzorne percepcije, parestezija/hipostezijska (kod primjene metotreksata u niskim dozama)

Poremećaji oka

Rijetko	zamućeni vid, poremećaji vida nepoznate etiologije
Vrlo rijetko	konjunktivitis, prolazna sljepoća / gubitak vida

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često	intersticijski pneumonitis (također i s letalnim ishodom)
Rijetko	faringitis, plućna fibroza
Vrlo rijetko	kronične opstruktivne plućne bolesti
Nepoznato	alveolitis, plućna alveolarna hemoragija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često	proljevi, stomatitis, pankreatitis, anoreksija, povraćanje, mučnina
Rijetko	enteritis, gastrointestinalni ulkusi i krvarenja, gingivitis, melena
Vrlo rijetko	hematemeza

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često	teški poremećaji funkcije bubrega / zatajenje bubrega
Rijetko	dizurija
Vrlo rijetko	azotemija, cistitis, hematurija
Nepoznato	proteinurija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često	alopecija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
-------------	--

Rijetko	akne, ekhimoza, eritema multiforme, eritematozni kožni osip, noduloza, bolne erozije, psorijatični plak, poremećaji pigmentacije, svrbež, ulceracije kože, urtikarija, fotoosjetljivost
Vrlo rijetko	furunkuloza, teleangiektazija
Nepoznato	eksfolijacija kože/eksfolijativni dermatitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog i koštanog tkiva

Rijetko	artralgija/mialgija, osteoporoza, stres frakture
Nepoznato	osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko	dijabetes
---------	-----------

Infekcije i infestacije

Manje često	oportunističke infekcije (također i s letalnim ishodom)
Rijetko	sepsa
Nepoznato	infekcije uključujući upalu pluća, <i>Pneumocystis carinii</i> , nokardioza, histoplazmoza, kriptokokna mikoza, herpes zoster, herpes simpleks hepatitis, diseminirani herpes simpleks, sepsa sa smrtnim ishodom, citomegalovirusne infekcije uključujući citomegalovirus- pneumonija

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

Manje često	limfom, uključujući reverzibilni limfom
Vrlo rijetko	sindrom lize tumora

Krvožilni poremećaji

Rijetko	tromboembolijski događaji (uključujući tromboflebitis, arterijsku trombozu, cerebralnu trombozu, duboku vensku trombozu, retinalnu vensku trombozu i plućnu emboliju)
Vrlo rijetko	vaskulitis

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko	iznenadna smrt
Nepoznato	edem (kod primjene metotreksata u niskim dozama)

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Manje često	malformacije fetusa
Rijetko	pobačaj
Nepoznato	smrt fetusa

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često	anafilaktičke reakcije
Vrlo rijetko	hipogamaglobulinemija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često	porast vrijednosti jetrenih enzima
Rijetko	akutni hepatitis, kronična fibroza i ciroza jetre, hepatotoksičnost
Vrlo rijetko	sniženje serumskog albumina
Nepoznato	insuficijencija jetre

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko	poremećaji menstruacije
---------	-------------------------

Vrlo rijetko poremećaj oogeneze/spermatogeneze, impotencija, neplodnost, gubitak libida, prolazna oligospermija, vaginitis, iscjedak iz rodnice

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko promjene raspoloženja, prolazna kognitivna disfunkcija

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

Simptomi predoziranja

Iskustva nakon stavljanja metotreksata u promet pokazuju da se predoziranje osobito događa nakon oralne primjene, ali i kod intravenske, intramuskularne i intratekalne primjene.

Simptomi koji se javljaju nakon intravenskog predoziranja najčešće se odnose na krvotvorni i probavni sustav. To su npr. leukopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, neutropenija, depresija koštane srži, mukozitis, stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, mučnina, povraćanje, ulceracije i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. U pojedinim slučajevima nije bilo simptoma otrovanja. Prijavljeni su i smrtni ishodi zbog predoziranja. U tim slučajevima prijavljena je i sepsa, septički šok, zatajenje bubrega i aplastična anemija.

Simptomi intratekalnog predoziranja općenito su poremećaji središnjeg živčanog sustava, kao primjerice glavobolja, mučnina i povraćanje, napadaji ili grčevi te akutna encefalopatija. Prijavljeni su smrtni slučajevi i nakon intratekalnog predoziranja. U tim je slučajevima primijećena moždana hernijacija povezana s povećanim intrakranijalnim tlakom i akutnom toksičnom encefalopatijom.

Terapijske mjere u slučaju predoziranja

Za prevenciju (u slučaju doziranja metotreksata od 100 mg/m² površine tijela ovo liječenje mora biti popraćeno davanjem kalcijevog folinata) i terapiju toksičnih nuspojava dostupan je specifičan antidot kalcijev folinat. Kalcijev folinat treba dati neposredno nakon predoziranja metoteksatom; dulji razmaci usporavaju njegov učinak. Za doziranje i trajanje primjene kalcijevog folinata kao antidota upućuje se na posebnu medicinsku literaturu.

Neophodan je stalni nadzor razine metotreksata u serumu radi određivanja optimalne doze i trajanja primjene kalcijevog folinata.

Liječenje masivnog predoziranja: Obilna hidracija i alkalizacija urina kako bi se spriječila precipitacija metotreksata ili njegovih metabolita u renalnim tubulima.

Učinkovit klirens metotreksata postiže se akutnom intermitentnom hemodijalizom s visokoprotočnim dijalizatorom. Peritonealna dijaliza nije dovela do poboljšanja eliminacije metotreksata.

Slučajno intratekalno predoziranje zahtijeva intenzivne sustavne protumjere, **sustavno -ne intratekalno-** davanje kalcijeva folinata u visokim dozama, alkalnu diurezu i brzu drenažu cerebrospinalnog likvora te ventrikulo-lumbalnu perfuziju.

Intravensko i intratekalno davanje karboksipeptidaze G2 može ubrzati klirens metotreksata nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (Citostatici); Analози folne kiseline. ATK oznaka: L01BA01

Mehanizam djelovanja

Kao analog folne kiseline, metotreksat je spada u skupinu antimetabolita. On kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat reduktazu. Ovaj enzim mora reducirati dihidrofolat u tetrahidrofolat prije nego se može primijeniti za transport skupine ugljika u sintezi purinskih nukleotida i timidilata. Na taj način metotreksat aktivno inhibira sintezu i popravak DNA te replikaciju stanica. Tkivo koje aktivno proliferira, npr. maligne stanice, koštana srž, stanice sluznice usta i crijeva, fetalne stanice te stanice mokraćnog mjehura, obično je osjetljivije na te citostatske učinke metotreksata. Kada je stanična proliferacija veća u malignim tkivima nego u normalnim tkivima, metotreksat može inhibirati maligni rast bez ireverzibilnog štetnog učinka na zdravo tkivo.

Kod psorijaze je brzina stvaranja epitelnih stanica kože znatno veća nego u normalnoj koži. Ta razlika u brzini proliferacije tvori osnovu primjene metotreksata u kontroli psorijatičnog procesa.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

100 % kod intravenskog i intramuskularnog davanja.

Distribucija

Nakon intravenske primjene početni volumen raspodjele iznosi približno 0,18 l/kg (18 % tjelesne težine), a u stanju dinamičke ravnoteže približno 0,4 - 0,8 l/kg (40 - 80 % tjelesne težine).

Metotreksat se natječe s reduciranim folatima za aktivni transport putem prijenosnika na staničnoj membrani. Kod koncentracije u serumu iznad 100 $\mu\text{mol/l}$ pasivna difuzija postaje glavni transportni put kojim se mogu postići djelotvorne intracelularne koncentracije. Metotreksat se veže na proteine plazme približno 50 %.

Metotreksat postiže najveće koncentracije u bubrezima, žučnom mjehuru, slezeni, jetri, koži te u tankom i debelom crijevu. Metotreksat polako prelazi u tzv. „third space“ (pleuralni izljev i ascites) i iz njega se polako oslobađa (što može dovesti do povećanja toksičnosti!).

U slučaju oralnog ili paranteralnog davanja u terapijskim dozama metotreksat ne prodire kroz barijeru krv-cerebrospinalna tekućina. Samo nakon intratekalne primjene odnosno terapije visokim dozama terapeutske učinkovite doze ulaze u cerebrospinalnu tekućinu.

Biotransformacija

Nakon apsorpcije metotreksat se metabolizira u jetri i unutar stanice u poliglutamate koji se mogu ponovno pretvoriti u metotreksat zahvaljujući hidrolitičkim enzimima. Ovi poliglutamati djeluju kao inhibitori reduktaze dihidrofolne kiseline i timidilatne sintetaze. Male količine poliglutamata metotreksata mogu duže vrijeme ostati u tkivu. Zadržavanje i produženo trajanje djelovanja tih aktivnih metabolita variraju ovisno o tipu stanica, tkiva i tumora. Kod uobičajenih doza mala se količina metabolizira u 7-hidroksi metotreksat, kod terapije visokim dozama nakupljanje ovih metabolita može biti značajno. Topljivost 7-hidroksi metotreksata u vodi tri do pet puta je manja od one polaznog spoja.

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

Eliminacija

Eliminacija metotreksata odvija se pretežno renalno putem glomerularne filtracije i aktivne sekrecije u proksimalnom tubulu, a ovisi o doziranju i načinu primjene. Nakon intravenskog davanja 80 - 90 % primljene doze izlučuje se nepromijenjeno unutar 24 - 30 sati urinom. Bilijarna je eliminacija

ograničena i iznosi najviše 10 % primljene doze. Metotreksat podliježe izraženoj enterohepatičnoj cirkulaciji tako da se maksimalno 10 % primljene doze izlučuje stolicom.

Nakon intravenske injekcije metotreksat se eliminira nakon faze raspodjele koja traje nekoliko minuta tijekom druge 12- do 24-satne faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 2 do 3 sata i tijekom treće faze s poluvremenom eliminacije u plazmi od 12 do 24 sata. Kod smanjene funkcije bubrega treba računati s usporenom eliminacijom koja može za posljedicu imati teške nuspojave. Utvrđena je dobra korelacija između klirensa metotreksata i endogenog klirensa kreatinina. Za sada nije poznat utjecaj narušene funkcije jetre na izlučivanje metotreksata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

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

Mutageni potencijal i potencijal za stvaranje tumora

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

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

Reproduktivna toksikologija

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ml otopina za injekciju:

natrijev hidroksid
natrijev klorid
kloridna kiselina
voda za injekcije

Metotreksat Zentiva 25 mg/ml otopina za injekciju:

natrijev hidroksid
natrijev klorid
kloridna kiselina
voda za injekcije

Metotreksat Zentiva 100 mg/ml otopina za injekciju:

natrijev hidroksid
kloridna kiselina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Metotreksat se ne smije miješati s drugim lijekovima u infuzijskoj boci.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Metotreksat otopinu za injekciju/infuziju ne koristiti ako nije bistra.

Otopina se može dalje razrijediti (do 1 mg/ml) 0,9 % otopinom natrijeva klorida ili 5 % otopinom glukoze.

Razrijeđena otopina metotreksata, 2,5 mg/ml i 25 mg/ml, u infuzijskim bocama i plastičnim vrećicama, fizikalno je i kemijski stabilna 72 sata na temperaturi ispod 25° C, zaštićena od svjetlosti.

Razrijeđena otopina metotreksata, 100 mg/ml, u infuzijskim bocama i plastičnim vrećicama, fizikalno je i kemijski stabilna 24 sata na temperaturi ispod 25° C, zaštićena od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, proizvod treba uporabiti odmah. Ne uporabi li se proizvod odmah, za vrijeme do uporabe i uvjete nakon otvaranja prije uporabe odgovoran je korisnik.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju dostupna je u prozirnoj staklenoj bočici s 2 ml otopine, s gumenim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim poklopcem.

Metotreksat Zentiva 25 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju dostupna je u prozirnoj staklenoj bočici s 2 ml otopine, s gumenim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim poklopcem.

Metotreksat Zentiva 100 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju dostupna je u prozirnoj staklenoj bočici s 10 ml otopine, s gumenim čepom, aluminijskom kapicom i plastičnim poklopcem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Valja izbjegavati bilo kakav dodir s tekućinom. Pri pripravi valja se služiti postupkom strogo aseptičnog rada; kao sredstva zaštite nužne su rukavice, maska za usta, zaštitne naočale i zaštitna odjeća. Preporučuje se priprema u komori s laminarnim protokom i vertikalnim strujanjem zraka. Rukavice se moraju nositi i pri davanju lijeka.

Pri odlaganju valja voditi računa o citotoksičnoj naravi ovog lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10 – Dolní Měcholupy

Češka

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

Metotreksat Zentiva 2,5 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-314403739

Metotreksat Zentiva 25 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-770653439

Metotreksat Zentiva 100 mg/ ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-524949412

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. svibanj 2010.
Datum posljednje obnove: 21. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.10.2021.