

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Namaxir 7,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 12,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 15 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 17,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Namaxir 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Namaxir 7,5 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,30 ml sadrži 7,5 mg metotreksata  
*Namaxir 10 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,40 ml sadrži 10 mg metotreksata  
*Namaxir 12,5 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,31 ml sadrži 12,5 mg metotreksata  
*Namaxir 15 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,38 ml sadrži 15 mg metotreksata  
*Namaxir 17,5 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,44 ml sadrži 17,5 mg metotreksata.  
*Namaxir 20 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,50 ml sadrži 20 mg metotreksata  
*Namaxir 25 mg:* jedna napunjena štrcaljka od 0,63 ml sadrži 25 mg metotreksata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (otopina za injekciju).

Bistra, žućkasto-narančasta otopina bez vidljivih čestica.

Osmolalnost: 280 – 320 mOsm/kg.

pH: 7,0 – 9,0.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Namaxir je indiciran za liječenje

- aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika
- poliartritičnih oblika teškog, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa kod kojih je izostao primjeren odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID)
- teške, tvrdokorne psorijaze koja izaziva invalidnost i koja ne pokazuje primjeren odgovor na druge oblike liječenja poput terapije svjetlom, PUVA i primjenu retinoida te teškog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika
- blage do umjereno teške Crohnove bolesti, kao monoterapija ili u kombinaciji s kortikosteroidima u odraslih bolesnika otpornih ili intolerantnih na thiopurine.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### **Važno upozorenje o doziranju Namaxira (metotreksat)**

Prilikom liječenja artritisa, psorijaze i Crohnove bolesti, Namaxir (metotreksat) **se smije primjenjivati samo jednom tjedno**. Pogreške u doziranju prilikom primjene lijeka Namaxir (metotreksat) mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući smrt. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo.

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

Lijek u pravilu primjenjuje stručno medicinsko osoblje. Ako kliničke okolnosti dopuštaju, liječnik u pojedinim slučajevima može dozvoliti bolesniku da lijek daje samome sebi. Kada si sam daje metotreksat, bolesnik mora dobiti primjerenu poduku o tehnici primjene lijeka. Prvu primjenu Namaxira treba provesti pod izravnim nadzorom medicinskog osoblja.

Namaxir se primjenjuje **jednom tjedno**.

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

Eliminacija metotreksata smanjena je kod bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele (ascites, pleuralni izljevi). Takvi bolesnici zahtijevaju pažljiviji nadzor kako bi se uočili znakovi toksičnosti, a isto tako kod njih postoji potreba za smanjenjem doze, a u nekim slučajevima i prekidom liječenja metotreksatom (vidjeti dio 5.2 i 4.4).

### Doziranje kod odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom

Preporučena početna doza je 7,5 mg metotreksata **jednom tjedno**, primijenjen potkožno. 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 veće 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 polagano smanjivati do najmanje moguće doze održavanja koja je djelotvorna.

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

Preporučena doza je 10–15 mg/m<sup>2</sup> površine tijela (body surface area, BSA) primijenjena potkožno **jednom tjedno**. U bolesnika koji su otporni na terapiju moguće je povećati tjedno doziranje do 20 mg/m<sup>2</sup> površine tijela **jednom tjedno**. Međutim, kod povećanja doze, indicirana je povećana učestalost praćenja bolesnika.

Bolesnike s JIA uvijek treba uputiti reumatologu specijalistu u liječenju djece/adolescenata.

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 kod 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 potkožno. Doza se može postupno povećavati, no općenito tjedna doza ne smije biti veća od 25 mg metotreksata. Doze veće od 20 mg tjedno povezane su sa značajnim porastom toksičnosti, posebice supresijom koštane srži. Terapijski učinak se može općenito očekivati nakon približno 2–6 tjedana. Nakon postizanja željenog terapijskog učinka, dozu treba postepeno smanjivati do najmanje moguće doze održavanja koja je djelotvorna.

### Doziranje u bolesnika s Crohnovom bolešću

- Početno liječenje:  
25 mg/tjedan primijenjeno potkožno  
Odgovor na liječenje se može očekivati nakon približno 8 do 12 tjedana.

- Terapija održavanja:  
15 mg/tjedan primijenjeno potkožno.

Nema dovoljno iskustva u pedijatrijskoj populaciji kako bi se preporučila uporaba Namaxira za liječenje Crohnove bolesti u toj populaciji.

#### *Najviša tjedna doza*

Dozu je moguće po potrebi povećati, ali općenito ne treba prekoračiti maksimalnu preporučenu tjednu dozu od 25 mg. U nekoliko izuzetih slučajeva veća doza može biti klinički opravdana, ali ne bi trebala prijeći maksimalnu tjednu dozu od 30 mg metotreksata jer će se toksičnost izrazito povećati.

#### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Namaxir 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	Namaxir se ne smije primijeniti

Vidjeti dio 4.3.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre:

Metotreksat treba primjenjivati uz veliki oprez, ako ga uopće i treba davati, bolesnicima koji imaju ili su imali značajnu bolest jetre, posebice ako je bolest jetre posljedica konzumacije alkohola. Ako je razina bilirubina > 5 mg/dl (85,5  $\mu$ mol/l), liječenje metotreksatom je kontraindicirano.

Za cjeloviti popis kontraindikacija vidjeti dio 4.3.

#### Primjena kod bolesnika starije životne dobi:

Zbog smanjene funkcije jetre i bubrega te smanjene rezerve folata koji se pojavljuju kod starijih bolesnika treba razmisliti o smanjenju doze.

#### Primjena kod bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele (pleuralni izljevi, ascites):

S obzirom na to da poluvijek metotreksata kod bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele može biti i do 4 puta dulji od uobičajenog može biti potrebno smanjiti dozu, a u nekim slučajevima i prekinuti liječenje metotreksatom (vidjeti dijelove 5.2 i 4.4).

#### Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu.  
Namaxir otopina za injekciju može se dati potkožno.

Liječnik odlučuje o ukupnom trajanju liječenja.

Za dodatne informacije o primjeni i rukovanju lijekom vidjeti dio 6.6.

#### Napomena:

Ako se prelazi s oralne na parenteralnu primjenu, smanjenje doze može biti neophodno, zbog različite bioraspodjelivosti metotreksata nakon oralne primjene.

Treba razmotriti nadoknadu folatne kiseline u skladu s trenutnim terapijskim smjernicama.

### 4.3 Kontraindikacije

Namaxir je kontraindiciran u slučajevima:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teškog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.2),
- zlouporabe alkohola,
- teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4),
- postojeće krvne diskrazije, poput hipoplazije koštane srži, leukopenije, trombocitopenije ili značajne anemije,
- ozbiljne, akutne ili kronične infekcije poput tuberkuloze, HIV-a ili nekog drugog sindroma imunodeficijencije,
- ulceroznih promjena usne šupljine ili poznate aktivne ulkusne bolesti probavnog sustava,
- trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6),
- istodobnog cijepljenja živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba jasno upozoriti da se lijek daje **jednom tjedno**, a ne svaki dan.

Bolesnici koji su na terapiji moraju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se što prije uočili i procijenili znakovi mogućih toksičnih učinaka, odnosno nuspojava. Stoga samo liječnici sa znanjem i iskustvom u liječenju antimetabolitima trebaju primjenjivati ili nadgledati primjenu metotreksata. Zbog mogućih teških, čak i fatalnih toksičnih reakcija, liječnik treba detaljno upoznati bolesnike s mogućim rizicima i preporučenim mjerama sigurnosti.

#### Preporučene pretrage i mjere sigurnosti

##### Prije početka ili prije ponovljenog liječenja metotreksatom:

Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, jetreni enzimi, bilirubin, serumski albumini, rendgen pluća i testovi funkcije bubrega. Ako je klinički indicirano, treba isključiti tuberkulozu i hepatitis.

##### Tijekom liječenja (najmanje jednom mjesečno kroz prvih šest mjeseci, a nakon toga svaka tri mjeseca):

Nakon što se povisi doza lijeka, potrebno je razmotriti i učestalije kontrole.

1. Pregled usne šupljine i grla kako bi se uočile promjene na sluznici.
2. Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima. Supresija hematopoeze uzrokovana metotreksatom može nastati naglo i uz naizgled sigurne doze. Svaki značajniji pad broja bijelih krvnih stanica ili trombocita zahtijeva trenutni prekid primjene lijeka i odgovarajuću suportivnu terapiju. Bolesnike treba savjetovati da prijave sve znakove i simptome koji bi mogli ukazivati na infekciju. Neophodno je pažljivo nadgledati bolesnike koji istodobno uzimaju hematotoksične lijekove (npr. leflunomid), i kontrolirati im krvnu sliku i trombocite.
3. Testovi jetrene funkcije

Liječenje se ne smije započeti ili ga treba prekinuti ako postoje trajne ili značajne abnormalnosti testova funkcije jetre, drugih neinvazivnih testova jetrene fibroze ili biopsije jetre.

Prolazna povišenja transaminaza na vrijednosti dvostruko ili trostruko veće od normalnih, javljaju se u 13-20 % bolesnika. Trajno poremećene vrijednosti jetrenih enzima i/ili sniženje serumskog albumina mogu ukazivati na tešku hepatotoksičnost.

Ako su jetreni enzimi neprekidno povišeni, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Histološkim promjenama i rjeđe cirozi jetre ne moraju prethoditi abnormalni testovi jetrene funkcije. Postoje slučajevi ciroze kada su transaminaze normalne. Stoga, dodatno uz testove jetrene funkcije, treba uzeti u obzir neinvazivne dijagnostičke metode za praćenje stanja jetre. Faktori rizika za hepatotoksičnost uključuju prethodnu prekomjernu konzumaciju alkohola, trajno povišene jetrene enzime, bolest jetre u anamnezi, nasljednu bolest jetre u obiteljskoj anamnezi, šećernu bolest, pretilost i značajnu izloženost hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama u prošlosti, kao i produljeno liječenje metotreksatom.

Tijekom liječenja metotreksatom ne smiju se uzimati dodatni hepatotoksični lijekovi, osim ako je to neodgodivo potrebno. Konzumaciju alkohola treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). U bolesnika koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove, potrebno je pažljivije praćenje jetrenih enzima.

Povećan oprez potreban je u bolesnika sa šećernom bolešću ovisnom o inzulinu, jer se u pojedinačnim slučajevima ciroza jetre razvila bez ikakvih povećanja transaminaza tijekom liječenja metotreksatom.

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

S obzirom na to da se metotreksat eliminira 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. kod 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. Kontrola 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. Afekcija pluća zahtijeva brzu dijagnozu i prekid liječenja metotreksatom. Plućni simptomi (pogotovo suhi, neproduktivni kašalj) ili nespecifični pneumonitis koji se javi tijekom liječenja metotreksatom mogu ukazivati na potencijalno opasna oštećenja, te zahtijevaju prekid liječenja i detaljnu obradu bolesnika. 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 prezentiraju se povišenom temperaturom, kašljem, dispnejom, hipoksemijom i infiltratima na rendgenskom prikazu pluća, a pritom se mora isključiti infekcija. Plućne bolesti treba što prije dijagnosticirati i prekinuti liječenje metotreksatom. Pojava takvih lezija moguća je kod primjene svih doza.

6. Zbog svog učinka na imunološki sustav metotreksat može umanjiti odgovor na cijepljenje 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 bolesnika se ne smije cijepiti cjepivima koja sadrže žive viruse (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kod bolesnika koji primaju male doze metotreksata može se razviti maligni limfom te u tom slučaju treba prekinuti liječenje. Ako limfom ne pokazuje znake spontanog povlačenja, treba započeti s citotoksičnim liječenjem.

Zabilježeno je da istodobna primjena antagonista folata kao što je trimetoprim/sulfametoksazol u rijetkim slučajevima može uzrokovati akutnu megaloblastičnu pancitopeniju (vidjeti dio 4.5).

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

Izlučivanje metotreksata smanjeno je kod bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele (ascites, pleuralni izljevi). Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog toksičnosti te je potrebno smanjivanje doze ili, u nekim slučajevima, i prekid liječenja metotreksatom. 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.

Vitamini i drugi proizvodi koji sadrže folatnu kiselinu, folinatnu kiselinu ili njezine 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 metotreksat zabilježeni su slučajevi encefalopatije/leukoencefalopatije, ali ne mogu se isključiti niti bolesnici koji primaju metotreksat radi neonkološke indikacije.

#### 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 tijekom razdoblja primjene lijeka - čini se da su ti učinci reverzibilni nakon prekida terapije.

##### Teratogenost – Reproductivni rizik

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

##### Pedijatrijska populacija

Uporaba u djece < 3 godine starosti se ne preporučuje budući da nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti za tu populaciju (vidjeti dio 4.2).

##### Pomoćne tvari

##### Natrij

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

#### **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.

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

#### Lijekovi koji uzrokuju nuspojave na koštanoj srži

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

#### ***Interakcije koje utječu na primjenu ovog lijeka***

*Interakcije koje mogu povećati razine metotreksata:*

#### Dušikov oksid (dušikov (I) 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 umanjiti primjenom kalcijevog folinata, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dušikovog oksida i metotreksata.

#### Antibiotici

Antibiotici poput penicilina, glikopeptida, sulfonamida, ciprofloksacina i cefalotina mogu, u nekim slučajevima, smanjiti bubrežni klirens metotreksata, što može prouzročiti povišenje koncentracije metotreksata u serumu uz popratnu pojavu hematoloških i gastrointestinalnih toksičnih učinaka.

#### Lijekovi s velikim afinitetom za vezivanje na proteine plazme

Metotreksat se veže na proteine plazme i 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, koja onda može biti razlog veće hematološke toksičnosti. Također postoji mogućnost povećane toksičnosti pri kombinaciji malih doza metotreksata s nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili salicilatima.

#### Lijekovi koji uzrokuju manjak folata

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

#### 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 bubrežima. U kombinaciji s pantoprazolom, u jednom slučaju, zabilježena je inhibicija bubrežne eliminacije metabolita 7-hidroksimetotreksata uz mijalgiju i drhtavicu.

#### Sulfasalazin

Iako kombinacija metotreksata i sulfasalazina može povećati djelotvornost 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.

### Drugi antireumatski lijekovi

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

### ***Interakcije koje mogu smanjiti razine metotreksata:***

#### Lijekovi koji sadrže folatnu ili folinatnu kiselinu

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

#### Napitci koji sadrže kofein ili teofilin

Tijekom liječenja metotreksatom treba izbjegavati prekomjernu konzumaciju napitaka koji sadrže kofein ili teofilin (kava, bezalkoholna pića obogaćena kofeinom, crni čaj), budući da djelovanje metotreksata može biti smanjeno kao posljedica interakcije između metotreksata i metilksantina na adenozijskim receptorima.

### *Druge interakcije:*

#### Oralni antibiotici

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

### ***Interakcije koje utječu na primjenu drugih lijekova***

#### Živa cjepiva

S obzirom na njegove moguće učinke na imunološki sustav, metotreksat može dovesti do lažnih rezultata cijepljenja i pretraga (imunoloških postupaka za procjenu imunološke reakcije). Tijekom terapije metotreksatom potrebno je izbjegavati istodobno cijepljenje živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Merkaptopurin

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

#### Teofilin

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

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

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

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

### Kontracepcija u muškaraca

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



Kao mjera opreza, spolno aktivnim bolesnicima ili njihovim partnericama preporučuje se uporaba pouzdane kontracepcije tijekom liječenja bolesnika i najmanje 3 mjeseca nakon 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 6 mjeseci nakon liječenja metotreksatom nastupi trudnoća, 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.

Ispitivanja metotreksata na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, osobito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 5.3). Pokazalo se da metotreksat ima teratogeni učinak u ljudi; zabilježeno je da uzrokuje smrt i/ili kongenitalne deformacije fetusa (npr. kraniofacijalne, kardiovaskularne, središnjeg živčanog sustava i ekstremiteta).

Metotreksat u ljudi ima jako teratogeno djelovanje, uz povećan rizik od spontanih pobačaja, zastoja u intrauterinom rastu i kongenitalnih malformacija u slučaju izloženosti tijekom trudnoće.

- Spontani pobačaji zabilježeni su u 42,5% trudnica izloženih liječenju niskom dozom metotreksata (nižoj od 30 mg tjedno), u usporedbi sa zabilježenom stopom od 22,5% u bolesnica s istom bolesti ali liječenih drugim lijekovima umjesto metotreksata.
- Veliki urođeni defekti nastali u 6,6% živorođene djece žena izloženih liječenju niskom dozom metotreksata (nižom od 30 mg tjedno) tijekom trudnoće, u usporedbi s približno 4% živorođene djece u bolesnica s istom bolešću liječenih drugim lijekovima umjesto metotreksata.

Dostupni podaci o izloženosti metatreksatu tijekom trudnoće u dozi višoj od 30 mg tjedno su nedostadni, ali očekuju se više stope spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija.

Kad se primjena metotreksata prekinula prije začeća, zabilježene su normalne trudnoće.

### Dojenje

Budući da se metotreksat izlučuje u majčino mlijeko te da može uzrokovati toksičnost u dojenčeta, njegova primjena za vrijeme dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je neophodna primjena metotreksata tijekom dojenja, dojenje se prije početka liječenja mora prekinuti.

### 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 prestanka terapije.

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

Za vrijeme liječenja mogu se pojaviti simptomi središnjeg živčanog sustava poput umora (često) i omaglice (manje često), Namaxir ima malen ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni kad započnu liječenje lijekom Namaxir i ako lijek utječe na njih, potrebno je izbjegavati potencijalno opasne zadatke kao što su vožnja ili upravljanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave vezane uz primjenu metotreksata su supresija koštane srži, pulmonarna toksičnost, hepatotoksičnost, bubrežna toksičnost, neurotoksičnost, tromboembolijski događaji, anafilaktički šok i Stevens-Johnsonov sindrom.

Najčešće nuspojave (vrlo česte) primijećene tijekom primjene metotreksata uključuju gastrointestinalne poremećaje, poput stomatitisa, dispepsije, abdominalne boli, mučnine, gubitka apetita te abnormalnih testova jetrene funkcije (povišene vrijednosti ALT, AST, bilirubina, alkalne fosfataze). Ostale česte nuspojave su leukopenija, anemija, trombopenija, glavobolja, umor, pospanost, pneumonija, intersticijski alveolitis/pneumonitis često povezani s eozinofilijom, čirevi u ustima, proljev, egzantem, eritem i svrbež.

Najvažnije nuspojave su supresija hematopoetskog sustava i gastrointestinalni poremećaji.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave se navode prema učestalosti kako slijedi:

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 inaktivne kronične infekcije), sepsa, konjunktivitis.

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

Vrlo rijetko: limfomi (vidjeti "opis" u nastavku)

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija, anemija, trombopenija

Manje često: pancitopenija

Vrlo rijetko: agranulocitoza, teški slučajevi 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: pospešivanje pojave 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 slabost/parestezije, promjene 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, efuzija perikarda, tamponada perikarda

#### Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija, tromboembolijski događaji

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

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

Rijetko: fibroza pluća, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija, nedostatak zraka i bronhalna astma, pleuralni izljev

Nepoznato: epistaksa

#### Poremećaji probavnog sustava

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

Često: ulkusi usne šupljine, proljev

Manje često: gastrointestinalni čirevi i krvarenja, enteritis, povraćanje, pankreatitis

Rijetko: gingivitis

Vrlo rijetko: hematemeza, hematoreja, toksični megakolon

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

Vrlo često: abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije (povišeni ALT, AST, alkalna fosfataza i bilirubin)

Manje često: ciroza, fibroza i masna degeneracija jetre, smanjena razina albumina u serumu

Rijetko: akutni hepatitis

Vrlo rijetko: zatajenje jetre

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: egzantem, eritem, pruritus

Manje često: fotosenzibilizacija, ispadanje kose, povećan broj reumatskih čvorova, čirevi na koži, herpes zoster, vaskulitis, herpetiformne lezije na koži, urtikarija

Rijetko: pojačana pigmentacija, akne, petehije, ekhimoze, alergijski vaskulitis

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

Nepoznato: ekfolijacija kože/ekfolijativni dermatitis

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: artralgiya, mialgiya, osteoporoza

Rijetko: stres frakture

Nepoznato: osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

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

Rijetko: zatajenje bubrega, oligurija, anurija, poremećaji elektrolita

Nepoznato: proteinurija

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: upala i ulceracije vagine

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

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: vrućica, usporeno zarastanje rana

Nepoznato: astenija, edem, nekroza na mjestu primjene injekcije

#### Opis odabranih nuspojava

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

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

Općenito potkožna primjena metotreksata lokalno se dobro podnosi. Obično su zabilježene samo blage lokalne reakcije na koži (poput žarenja, eritema, oticanja, promjene boje kože, svrbež, jaki svrbež, bol), koje se smanjuju tijekom liječenja.

#### 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

#### a) Simptomi predoziranja

Toksičnost metotreksata najviše pogađa hematopoetski sustav.

#### b) Postupci liječenja u slučaju predoziranja

Kalcijev folinat specifičan je antidot za neutralizaciju toksičnih nuspojava metotreksata.

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; imunosupresivi; ostali imunosupresivi; ATK oznaka: L04AX03

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

#### Mehanizam djelovanja

Metotreksat je antagonist folatne kiseline koji spada u skupinu citotoksičnih lijekova poznatih pod nazivom antimetaboliti. Djeluje kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze, čime inhibira sintezu DNA. Još nije razjašnjeno djeluje li metotreksat u liječenju psorijaze, psorijatičnog artritisa i kroničnog poliartritisa te Crohnove bolesti zahvaljujući svom protuupalnom ili imunosupresivnom učinku i u kojoj mjeri metotreksatom uzrokovano povećanje ekstracelularne koncentracije adenzina u upalnom području pridonosi ovim učincima.

Međunarodne kliničke smjernice osvrću se na uporabu metotreksata kao drugog izbora liječenja Crohnove bolesti u bolesnika koji ne podnose ili nisu reagirali na prvu liniju imunomodulatora kao što su azatioprin (AZA) ili 6-merkaptopurin (6-MP).

Nuspojave koje su zabilježene u ispitivanjima s kumulativnim dozama metotreksata u liječenju Crohnove bolesti nisu pokazale drugačiji sigurnosni profil metotreksata od već poznatog. Stoga je metotreksat u

liječenju Crohnove bolesti potrebno primjenjivati s jednakim oprezom kao i u drugim reumatskim ili nereumatskim indikacijama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Bioraspoloživost potkožne, intravenske i intramuskularne injekcije usporediva je i iznosi približno 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. Kod primjene malih doza metotreksat u minimalnim količinama prelazi u cerebrospinalnu tekućinu.

### Biotransformacija

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

Terminalni poluvijek je prosječno 6–7 sati, no može se znatno razlikovati (3–17 sati). Poluvijek može biti 4 puta dulji od uobičajenog kod bolesnika kod kojih postoji treći prostor raspodjele (pleuralni izljev, ascites).

### *Posebne populacije*

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega izlučivanje je znatno usporeno. Nije poznato postojanje poremećene eliminacije kao posljedica oštećenja funkcije jetre.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Kronična toksičnost

U ispitivanjima kronične toksičnosti na miševima, štakorima i psima, toksični su se učinci očitovali u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti.

### Mutageni i karcinogeni potencijal

Dugoročna ispitivanja na štakorima, miševima i hrčcima ne ukazuju na tumorigeni potencijal metotreksata. Metotreksat *in vitro* i *in vivo* inducira gene i kromosomske mutacije. Postoji suspektan mutageni učinak u ljudi.

### Reproduktivna toksikologija

Zabilježeni su teratogeni učinci kod četiri vrste (štakora, miševa, zečeva, mačaka). U rhesus majmuna nisu zabilježene malformacije usporedive s onima vidljivim kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

natrijev hidroksid za prilagođavanje pH

voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Napunjenu štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Vrsta pakiranja

Napunjena štrcaljka od bezbojnog stakla (tip I) volumena 1 ml s uloženom iglom za supkutanu primjenu i krutim štitnikom za iglu. Klip štrcaljke sastoji se od čepa klipa od klorobutilne gume (tip I) i plastičnog potisnika klipa umetnutog u čep. <Napunjene štrcaljke su opremljene sigurnosnim sustavom za sprječavanje ozljeda iglom nakon primjene.>

### Pakiranja

Namaxir napunjene štrcaljke sadrže 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,31 ml (12,5 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,44 ml (17,5 mg), 0,50 ml (20 mg) ili 0,63 ml (25 mg) otopine.

*Namaxir 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 17,5 mg, 20 mg i 25 mg*

Pakiranja od 1 i 4 štrcaljke te višestruka pakiranja koja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) štrcaljki <s alkoholnim jastučićima>.

*Namaxir 15 mg*

Pakiranja od 1 i 4 štrcaljke te višestruka pakiranja koja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) i 6 (6 pakiranja od 1) štrcaljki <s alkoholnim jastučićima>.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Način rukovanja i zbrinjavanja lijeka mora biti, kao i kod ostalih citotoksičnih pripravaka, u skladu s lokalnim propisima. Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju rukovati s Namaxirom i/ili ga davati.

Metotreksat ne smije doći u kontakt s kožom ili sluznicama. U slučaju kontaminacije, područje kontakta mora se odmah isprati s puno vode.

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **Upute za supkutanu primjenu**

Najbolja mjesta za injiciranje su:

- gornji dio bedra
- abdomen, osim područja oko pupka

1. Očistiti područje oko odabranog mjesta injiciranja (npr. koristeći alkoholne jastučice/vatice iz pakiranja).
2. Povuci ravno zaštitni plastični poklopac.



3. Napraviti nabor kože laganim stiskom područja primjene injekcije.
4. Nabor se mora držati stisnutim sve dok se štrcaljka, po završetku injiciranja, ne ukloni iz kože.
5. Prije injiciranja se ne istiskuju mjehurići zraka iz štrcaljke, kako bi se izbjegao gubitak lijeka prilikom uporabe napunjene štrcaljke,
6. Uvesti iglu do kraja u kožu pod kutem od 90 stupnjeva.
7. Injicirati tekućinu ispod kože potiskujući klip sporo prema dnu štrcaljke.
8. Ukloniti štrcaljku iz kože pod istim kutem od 90 stupnjeva. Ako štrcaljka ima sigurnosni sustav , zadržati prst na štapu klipa dok se uklanja štrcaljka.
9. *Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim sustavom.* Okrenuti iglu od sebe i drugih, aktivirati sigurnosni sustav snažno potiskujući klip. Zaštitna navlaka će automatski pokriti iglu te će se čuti „klik“ za potvrdu aktivacije štita.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

Namaxir 7,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki : HR-H-688245910  
Namaxir 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki : HR-H-138716970  
Namaxir 12,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-121591866  
Namaxir 15 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-214162779  
Namaxir 17,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-269008497  
Namaxir 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-989611817  
Namaxir 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki: HR-H-519053725

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

16.09.2015./ 11.05.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. listopada 2023.