

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОИЗВОДОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

MEKSRATU 15 mg/0.6 ml , раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Однапред наполнетиот инјекциски шприц содржи 25 mg метотрексат во 1 ml.
Еден наполнет инјекциски шприц содржи 15 mg метотрексат на 0.6 ml.

Ексципиенси со познато дејство

Натриум хлорид и натриум хидорксид.

За целата листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар, жолт раствор.

4. Клинички особености

4.1 Терапевтски индикации

MEKSRATU се индицира за третман на:

- Активен ревматски артритис кај возрасни пациенти,
- Полиартритични форми на тежок, активен јувенилен идиопатски артритис, кога третманот со нестероидни антиинфламаторни (НСАИЛ) бил несоодветен,
- Кај сериозна, генерализирана псоријаза која не реагира на конвенционална терапија кај возрасни пациенти и активен псоријатичен артрит,
- Самостојно или во комбинација со кортикостероиди при третирање на блага или умерена форма на Кронова болест кај возрасни пациенти кои се нереспонзивни или нетолерантни на тиопурининска терапија.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање/фреквенција и времетраење на администрацијата

MEKSRATU треба да се препишува единствено од стручен лекар кој е запознаен со карактеристики на лекот и неговиот начин на дејство. MEKSRATU се инјектира **еднаш неделно**.

Пациентот мора да биде експлицитно информиран за тоа дека лекот се администрира еднаш неделно. Се советува да се утврдат фиксни, соодветни работни денови како термини за инјектирање.

Елиминацијата на метотрексат е намалена кај пациенти со трет дистрибутивен простор (асцит, плеурална ефузија). Таквите пациенти треба внимателно да се



следат поради токсичноста и бараат намалување на дозата или, во некои случаи, прекинување на администрацијата на метотрексат.

Дозирање кај возрасни пациенти со ревматоиден артритис:

Препорачана иницијална доза метотрексат е 7.5 mg еднаш неделно, која се администрира субкутано. Во зависност од индивидуалната активност на болеста и степенот на толеранција на пациентот, иницијалната доза може да се зголеми постепено за 2.5 mg неделно. Генерално, неделната доза од 25 mg не треба да се надмине. Дозите кои надминуваат 20 mg/неделно се поврзани со сериозно зголемување на токсичност, особено со супресија на коскената срж. Одговорот на третманот треба да се очекува по 4 – 8 недели. По достигнување на терапевтски посакуваниот ефект, дозата треба постепено да се намали на најниската можна доза за одржување.

Дозирање кај деца и адолесценти помлади од 16 години со полиартритични форми на јувенилен идиопатски артритис.

Деца со површина на тело под 0.75 m² не треба да се третираат со овој лек. Доколку се потребни дози помали од 7.5 mg треба да се употребува друг лек.

Препорачаната доза е 10-15 mg/m² на телесна површина (BSA)/еднаш неделно. Кај терапевтско-рефракторни случаи неделната доза може да се зголеми до 20 mg/m² на телесна површина / еднаш неделно. Сепак, се препорачува внимателно и зачестено следење на пациентот доколку се зголеми дозата.

Поради ограничена достапност на податоци за интравенска употреба кај деца и адолесценти, парентералната администрација е ограничена на субкутана апликација

Пациентите со јувенилен идиопатски артритис треба секогаш да се упатуваат кај специјалист ревматолог за третирање на деца/адолесценти.

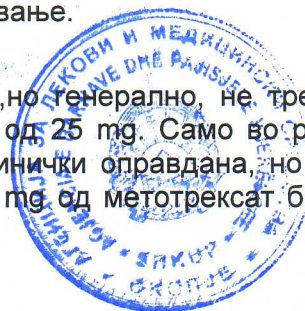
Не се препорачува употреба кај деца помали од 3 години поради тоа што не постојат доволно податоци за ефикасноста и безбедноста на лекот за оваа популација (видете дел 4.4).

Дозирање кај пациенти со псоријаза вулгарис и псоријатеичен артрит:

Се препорачува тест доза од 5 – 10 mg да се администрира парентерално, една недела пред терапијата за да се откријат несакани идиосинкратски реакции. Препорачаната иницијална доза е 7.5 mg метотрексат неделно, администрирана субкутано. Дозата треба да се зголеми постепено но, генерално, не треба да надминува неделна доза од 25 mg метотрексат. Дозите кои надминуваат 20 mg неделно се поврзани со сериозно зголемување на токсичност, особено со супресија на коскената срж. Одговорот на третманот треба да се очекува по 2-6 недели. По достигнување на терапевтски посакуваниот резултат, дозата треба постепено да се намали на најниската можна доза за одржување.

Максимална неделна доза

Дозата треба да се зголеми по потреба, но генерално, не треба да ја надмине максималната препорачана неделна доза од 25 mg. Само во ретки исклучителни случаи повисоката доза може да биде клинички оправдана, но не би требало да надмине максимална неделна доза од 30 mg од метотрексат бидејќи токсичноста значително ќе се зголеми.



Дозирање кај пациенти со Кронова болест:

- Воведен третман:
25 mg/неделно се администрира субкутано.
- Третман за одржување:
15 mg/ неделно се администрира субкутано.

Нема доволно податоци со педијатриската популација за да се препорача метотрексат за третирање на Кронова болест кај оваа популација.

Метод на администрација:

Овој лек е наменет само за еднократна употреба. MEKSRATU може да се аплицира само субкутано. Вкупното времетраење на третманот го одредува Вашиот лекар. За начинот на употреба на MEKSRATU видете го делот 6.6. Ве молиме внимавајте на тоа дека треба да се употреби целата содржина.

Забелешка: Доколку се премине од орална на парентерална администрација можно е да треба да се намали дозата поради варијабилната биорасположливост на метотрексат по орална администрација. Според насоките за третирање можно е да е потребна суплементација на фолна киселина.

Дополнителни информации за специјална употреба кај пациенти со бубрежни пореметувања :

MEKSRATU треба да се употребува внимателно кај пациенти со нарушена бубрежна функција. Дозата треба да се прилагоди на следниот начин:

Креатинин клиренс (ml/min)	Доза
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	MEKSRATU не смее да се користи

Пациенти со нарушена функција на црниот дроб :

MEKSRATU треба да се администрира со голема претпазливост, доколку воопшто се дава, на пациенти со сериозно постојано или поранешно заболување на црниот дроб, особено кое настанало поради алкохол. Доколку билирубините се > 5 mg/dl (85.5 µmol/l), MEKSRATU е контраиндициран.

Употреба кај постари лица:

Кај постарите пациенти треба да се земе во предвид намалување на дозата поради редуцирано функционирање на бубрезите и црниот дроб како и поради намалување на резервите на фолна киселина со текот на годините.

Употреба кај пациенти со трет дистрибутивен простор (плеурална ефузија, асцит):

Бидејќи полу-животот на метотрексат може да се пролонгира до 4-пати од нормалната должина кај пациентите со акумулација на течности во делови кои немаат течност, можно е да биде потребно намалување на дозата или во некои



случаи и прекинување на третманот со метотрексат (видете дел 5.2 и 4.4).

4.3 Контраиндикации

MEKSRATU е контраиндициран во случај на:

- Хиперсензибилност на метотрексат или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1,
- Сериозни нарушувања на црниот дроб (видете дел 4.2),
- Злоупотреба на алкохол,
- Сериозни нарушувања на бубрезите (креатинин клиеренс помал од 20 ml/min., видете дел 4.2 и 4.4),
- Претходно постоечка крвна дискразија, како што е хипоплазија на коскена срж, леукопенија, тромбоцитопенија или значителна анемија,
- Сериозни, акутни или хронични инфекции како што се туберкулоза, ХИВ или други синдроми на имунолошки дефицит,
- Чир во усната шуплина и познат активен чир во гарстроинтестиналниот тракт,
- Бременост, доење (видете дел 4.6),
- Истовремена вакцинација со живи вакцини.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пациентите мора јасно да се информираат дека терапијата се администрира **еднаш неделно**, а не секој ден.

Пациентите кои се на терапија треба да подлежат на соодветен надзор за знаците на можни токсични ефекти или несакани реакции да се откријат и проценат со најмало можно временско заостанување. Затоа метотрексат треба да се администрира од, или под надзор на лекар кој има и знаење и искуство во користење на антиметаболитна терапија. Поради можноста од настанување на сериозни па дури и фатални токсични реакции, пациентот треба во целост да биде информиран од лекарот за ризиците и за препорачаните мерки на безбедност.

Препорачан преглед и мерки на безбедност

Пред да се почне или да се продолжи со терапија со метотрексат по период на прекин:

Да се направи диференцијална крвна слика и слика на тромбоцитите, со целосна крвна слика, ензими на црниот дроб, билирубини, серумски албумин, Рентген на градниот кош и тестови за работа на бубрезите. Доколку клинички е индицирано, да се исклучи туберкулоза и хепатит.

Во текот на терапијата (најмалку еднаш месечно во период од шест месеци и потоа на секои три месеци):

Зголемена зачестеност на следење треба да се земе предвид и кога ќе се зголеми дозата.

1. Испитување на устата и на грлото за мукозани проемени

2. **Целосна крвна слика** со диференцијална крвна слика и **тромбоцити**. Хематопиеична супресија предизвикана од метотрексат може да настане **еднаш**



и си навидум безбедни дози. Секое значително паѓање во вредностите на белите крвни зрнца или тромбоцитите индицира веднаш да се повлече медицинскиот производ и да се почне со супортивна терапија. Пациентите треба да се советуваат да известат за сите знаци и симптоми кои укажуваат на инфекција. Пациентите кои земаат паралелно и хематотоксични медицински производи (на пр. лефлуномид) треба да се следат преку крвна слика и тромбоцити.

3.Тестови за функцијата на црниот дроб: Посебно внимание треба да се посвети на појавата на токсичност на црниот дроб. Третманот не треба да се започнува или треба да се прекине доколку се појави било каква абнормалност на тестовите за црниот дроб или при биопсијата на црниот дроб. Ваквите абнормалности треба да се вратат во нормала во рок од две недели после кои третманот може да се започне со дискреција на лекарот. Не постојат податоци за поддршка на употреба на биопсија на црниот дроб за следење на хепаталната токсичност кај ревматолошките индикации.

Кај пациентите со псоријаза контроверзна е потребата од биопсија на црниот дроб пред и во текот на терапијата. Потребни се дополнителни испитувања за да се утврди дали сериските хемиски тестови на црниот дроб или пропетици од тип III колаген може во доволна мера да откријат хепатотоксичност. Проценката треба да се прави индивидуално и да се диференцира меѓу пациентите без ризик фактори и оние со фактори на ризик како претходно прекумерно конзумирање алкохол, постојано зголемување на ензимите на црниот дроб, семејна историја на наследна болест на црниот дроб, дијабетес мелитус, прекумерна тежина, историја на значителна изложеност на хепатотоксични лекови или хемикалии и пролонгиран третман со Метотрексат или кумулативни дози од 1.5 g или повеќе.

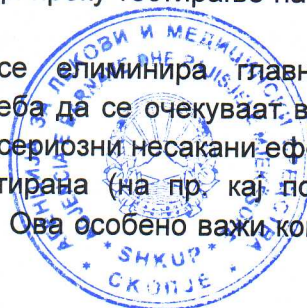
Проверка на ензими поврзани со црниот дроб во серумот: Повремено зголемување на трансминазите до два или три пати над горната граница од нормалата се пријавени кај пациенти и тоа со фреквенција од 13 – 20 %. Во случај на постојано зголемување на ензимите поврзани со црниот дроб, треба да се земе предвид можноста за намалување на дозата или прекин со терапијата.

Поради потенцијално токсичното дејство врз црниот дроб, не треба да се земаат дополнителни хепатотоксични лекови во текот на третманот со метотрексат освен доколку не е навистина потребно и треба да се избегнува конзумирањето на алкохол или истото да се намали во значителна мера (видете дел 4.5). Треба внимателно да се следат пациентите кои паралелно употребуваат други хепатотоксични лекови (како на пример лефлуномид). Исто треба да се земе во предвид при истовремено администрирање на хематоксични лекови (на пример лефлуномид).

4.Бубрежната функција треба да се следи преку тестирање на бубрежната функција и уриноанализа (видете делови 4.2 и 4.3).

Имајќи предвид дека метотрексат се елиминира главно преку бубрезите, зголемените серумски концентрации треба да се очекуваат во случај на бубрежно нарушување, кое може да резултира во сериозни несакани ефекти.

Кога реналната функција е компромитирана (на пр. кај постарата популација), следењето треба да се одвива почесто. Ова особено важи кога се администрираат



паралелно и други лекови, кои влијаат на елиминацијата на метотрексат, кои предизвикуваат оштетување на бубрезите (како на пример не-стероидни анти-инфламаторни лекови) или кои потенцијално може да предизвикаат оштетување на создавањето на крвните клетки. Дехидрацијата, исто така, може да ја интензивира токсичноста на метотрексат.

5.Процена на респираторниот систем: Внимавајте на симптомите за нарушена функција на белите дробови и доколку е потребно тестови за испитување на работата на белите дробови. Пулмоналната афектираност подразбира брза дијагноза и прекинување на терапијата со метотрексат. Пулмоналните симптоми (особено сува, непродуктивна кашлица) или неспецифичен пневмонитис кои настануваат во текот на терапијата со метотрексат може да се показател за потенцијално опасна лезија и подразбираат прекин на третманот и внимателно следење. Може да настане акутен или хроничен интерстицијален пневмонитис, кој често се поврзува со крвна еозинофилија, а пријавени се и смртни случаи. Иако е варијабилен, еден типичен пациент со метотрексат-индуцирана болест на белите дробови има треска, диспнеа, кашлица, хипоксемија и инфилтрат на Рентген на белите дробови ,треба да се исклучи инфекција. Пулмоналната афектираност подразбира брза дијагноза и прекинување на третманот со метотрексат. Оваа лезија може да се појави кај сите дози.

6.Метотрексатот може, поради неговиот ефект врз **имунолошкиот систем**, да го наруши одговорот на резултатите од вакцинацијата и да влијае на резултатот од имунолошките тестови. Посебна претпазливост е потребна и во присуство на неактивни, хронични инфекции (на пример, херпес зостер, туберкулоза, хепатитис Б или Ц) заради евентуално активирање. Вакцинацијата со користење живи вакцини не смее да се спроведува за време на терапија со метотрексат.

Малигните лимфоми можат да се појават кај пациенти кои примаат метотрексат со ниска доза и во тој случај терапијата мора да се прекине. Неуспехот на лимфомот да покаже знаци на спонтанa регресија бара иницијација на цитотоксична терапија. Пријавено е дека истовремена администрација на фолатни антагонисти како што е триметоприм / сулфаметоксазол предизвикува акутна мегалобластна панцитопенија во ретки случаи.

Дерматит предизвикан од радијација и изгореници од сонцето може повторно да се појави при терапија со метотрексат (recall реакција). Псоријазичните лезии може да се влошат при УВ-иридација и истовремена администрација на метотрексат.

Елиминацијата на метотрексат е намалена кај пациенти со трет дистрибутивен простор (асцит, плеурална ефузија). Таквите пациенти треба внимателно да се следат заради токсичност и потребно е намалување на дозата или, во некои случаи, прекинување со администрација на метотрексат. Плеуралните ефузии и асцитот треба да се дренираат пред почеток на третманот со метотрексат (видете дел 5.2). Дијареата и улцеративниот стоматит може да бидат токсични и да бараат прекин на терапијата, инаку може да се појави хеморагичен ентеритис и смрт од интестинална перфорација.

Витамински препрати или други производи кои содржат фолна киселина, фолинска киселина или нивните деривати може да ја намалат ефикасноста на метотрексат.



За третирање на псоријазата, метотрексат треба да се ограничи кај сериозно резистентните случаи, да ја оневозможи псоријазата која не е соодветно респонзивна на други терапии, но само кога дијагнозата е утврдена со биопсија и/или по консултација со дерматолог.

Енцефалопатија / Леукоенцефалопатија се пријавени кај онколошки пациенти кои примаат терапија со метотрексат и не можат да бидат исклучени од терапија со метотрексат во неонколошки индикации

Фертилитет и репродукција

Фертилитет

Пријавено е дека метотрексат предизвикува олигоспермија, менструална дисфункција и аменореа кај луѓето, во текот на и по краток период од престанување со терапијата, и дека предизвикува нарушен фертилитет, влијае на сперматогенезата и оогенезата во текот на периодот на администрација – ефекти кои се чини дека се реверзибилни при прекин на терапијата.

Тератогеност- репродуктивен ризик

Метотрексат предизвикува ембриотоксичност, абортус и дефекти на фетусот кај луѓето. Затоа, можните ризици од ефектите врз репродукцијата, спонтан абортус и вродени малформации треба да им се потенцираат на женските пациенти кои имаат потенцијал за забременување (видете дел 4.6). Пред да се употреби MEKSRATU треба да се потврди дека пациентката не е бремена. Доколку се третираат жени кои се сексуално активни, треба да се изведе ефикасна контрацепција во текот на третманот и најмалку шест месеци по него.

За контрацептивни совети за мажи видете дел 4.6.

Педијатриска популација

Не се препорачува употребата кај деца помали од 3 години бидејќи нема доволни податоци за ефикасноста и безбедноста на лекот за оваа популација (видете дел 4.2).

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, т.е. тој во суштина е „без натриум“.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Азотен оксид

Употребата на азотен оксид го потенцира ефектот на метотрексат врз фолатот, давајќи зголемена токсичност како што е тешка непредвидлива миелосупресија и стоматитис. Овој ефект може да се намали со администрација на калциум фолилат и поради тоа треба да се избегнува истовремена употреба



Алкохол, хепатотоксични и хематоксични лекови

Веројатноста дека метотрексат ќе покаже хепатотоксичен ефект се зголемува со редовно консумирање на алкохол и при истовремена употреба со други хепатотоксични лекови (видете дел 4.4). Пациентите кои употребуваат други хепатотоксични лекови (на пр. лефлуномид) треба да се следат внимателно. Исто така треба да се внимава при истовремена администрација со хематотоксични лекови (на пр. лефлумонид, азатиоприн, ретиноид, сулфасалазин). Инциденцата на панцитопенија и хепатотоксичност може да се зголеми кога лефлуномид се комбинира со метотрексат.

Комбинираниот третман со метотрексат и ретиноиди како ацитретин или етретинат го зголемува ризикот од хепатотоксичност.

Орални антибиотици

Орланите антибиотици како тетрациклини, хлорамфеникол, и не-апсорбирачки антибиотици со широк спектар може да попречат при ентерохепатичната циркулација, со инхибирање на интестиналната флора или супресирање на бактерискиот метаболизам.

Антибиотици

Антибиотиците, како што се пеницилините, гликопептиди, сулфонамиди, ципрофлоксацин и цефалотин може, во одделни случаи, да го намалат реналниот клиренс на метотрексат, така што може да се појават зголемени серумски концентрации на метотрексат со истовремена хематолошка и гастроинтестинална токсичност.

Лекови со голема способност за врзување со плазма протеините

Метотрексат се врзува за плазма протеините и може да се истисне од друг лек врзан за протеин како салицилати, хипогликеми, диуретици, сулфонамиди, дифенилхидантоини, тетрациклини, хлорамфеникол пара-аминобензојевата киселина и киселите анти-воспалителни агенси, што може да доведат до зголемена токсичност кога се користат паралелно.

Пробеноцид, слаби органски кислени, пиразоли и не-стероидни анти-воспалителни агенси

Пробенецид, слаби органски киселени како диуретици и пиразоли (фенилбутазон) може да ја намалат елиминацијата на метотрексат и може да се претпостави повисока серумска концентрација што индуцира повисока хематолошка токсичност. Постои можност и за зголемена токсичност при комбинација на ниска доза на метотрексат и не-стероидни анти-воспалителни лекови или салицилати.

Лекови со несакани дејства врз коскената срж

Во случај на истовремена употреба со лекови кои може да имаат несакани дејства врз коскената срж (на пример сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пиреметамин); треба да се обрне внимание на можност од нагласено оштетување на крвната формација.

Лекови кои предизвикуваат дефицит на фолна киселина

Паралелната администрација на лекови кои предизвикуваат недостаток на фолна киселина (на пример сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол) може да доведе



до зголемена токсичност на метотрексат . Затоа, особено внимание треба да се обрне доколку постои дефицит на фолна киселина.

Препарати кои содржат фолна киселина, или фолинска киселина
Витамински препарати или други производи кои содржат фолна киселина, фолинска киселина или нивните деривати може да ја намалат ефикасноста на метотрексат.

Други анти-ревматски лекови

Генерално, не треба да се очекува зголемување на токсичните ефекти на метотрексат кога MEKSRATU се администрира со други анти-ревматски лекови (на пример, соединенија од злато, пениципламин, хидроксихлорокин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин).

Сулфасалазин

Иако комбинацијата на метотрексат и сулфасалазин може да предизвика зголемување на ефикасноста на метотрексат и како резултат на тоа и повеќе несакани ефекти поради инхибицијата на синтезата на фолната киселина преку сулфасалазин, таквите несакани ефекти се набљудувани само во ретки поединечни случаи во текот на неколку студии.

Меркаптопурин

Метотрексат ги зголемува плазма нивоата на меркаптопурин. Затоа, комбинацијата на метотрексат и меркаптопурин може да бара прилагодување на дозата.

Инхибитори на протонската пумпа

Паралелната администрација на инхибитори на протонската пумпа како омепразол може да доведе до интеракции: паралелната администрација на метотрексат и омепразол довело до одложена ренална елиминација на метотрексат. Во еден случај пријавена е дека во комбинација со пантопризол се појавила инхибирана ренална елиминација на метаболитот 7-хидроксиметотрексат со миалгија и тресење.

Теофилин

Метотрексат може да го намали клиренсот на теофилинот; нивоата на теофилин треба да се следат кога се користи паралелно со метотрексат.

Пијалаци што содржат кофеин или теофилин

Прекумерното консумирање на пијалаци со кофеин или теофилин (кафе, газирани пијалаци со кофеин, црн чај) треба да се избегнуваат во текот на терапијата со метотрексат.

4.6 Бременост и доење

Категорија на бременост: X

Жени со потенцијал за раѓање/ Контрацепција кај жени

Во текот на терапијата со метотрексат жените не треба да останат бремени и во



текот на третманот мора да е користи ефикасна контрацепција, како и шест месеци по третманот (видете дел 4.4). Пред да се започне со терапијата, жените кои имаат потенцијал за раѓање треба да се информираат за ризикот од малформации поврзани со метотрексат и за таа цел мора да се исклучи секаква бременост, односно да се направи тест за бременост. Во текот на бременоста тестовите за бременост треба да се повторуваат како што е клинички потребно (на пример, по секој период без контрацепција). Женските пациенти со репродуктивен потенцијал мора да се посоветуваат во врска со планирање и превенција на бременост.

Контрацепција за мажи

Не е познато дали метотрексат е присутен во семената течност. Метотрексат се покажал како генотоксичен во испитувањата на животните, оттаму ризикот од генотоксичност кај луѓето не може да се исклучи. Ограничените клинички податоци не индицираат на зголемен ризик од малформации или губење на плодот по изложеност на таткото на ниски дози на метотрексат (помалку од 30 mg/неделно). За повисоки дози, нема доволно податоци за да се процени ризикот од малформации или губење на плодот по изложеност на таткото на лекот.

Како мерки на безбедност, им се препорачува на машките пациенти кои се сексуално активни или нивните женски партнерки да користат сигурни средства за контрацепција во текот на третманот на мажот пациент и потоа уште најмалку 6 месеци по престанување на третманот со метотрексат. Мажите не треба да донираат сперма во текот на терапијата ниту 6 месеци по престанување со терапијата со метотрексат.

Бременост

MEKSRATU е контраиндициран во текот на бременост кај не-онколошки индикации (види дел 4.3). доколку во текот на третманот со метотрексат настане бременост или шест месеци по третманот, треба да се даде медицински совет во врска со ризикот од штетни дејства врз детето поврзани со третманот и треба да се извршат испитувања со ултрасонографија за да се потврди нормален развој на фетусот.

Во студии на животни, метотрексат покажал дека има репродуктивна токсичност, особено во текот на првото тримесечје (види дел 5.3). Метотрексат се покажал како тератоген кај луѓето; пријавено е дека предизвикува смрт на фетусот, губење на плодот и/или вродени абнормалности (на пример краниофацијални, кардиоваскуларни, на централниот нервен систем, и на екстремитетите).

Метотрексат е силен хуман тератоген агенс, кој предизвикува зголемен ризик од спонтан абортус, рестрикција на интраутеричен развој и вродени малформации кои настануваат во случај на изложеност во текот на бременост.

- Спонтани абортуси се пријавени во 42.5% од бремените жени кои биле изложени на ниски дози на метотрексат (помалку 30 mg/неделно), споредено со пријавена стапка од 22.5% кај пациенти со иста болест кои биле третирани со други лекови, а не со метотрексат.

- Големи дефекти од раѓање кои настанале кај 6.6% од живо-родените се забележани кај жени кои се изложени на ниски дози на метотрексат (помалку 30



mg/неделно) во текот на бременоста, споредено со околу 4% од живо-родените кај пациенти со иста болест кои биле третирани со други лекови, а не со метотрексат.

Нема доволно информации во врска со изложеност на метотрексат во текот на бременост повисока од 30 mg/неделно, но се очекуваат повисоки стапки на спонтани абортуси и вродени малформации.

Пријавени се нормални бремености кога се прекинало земањето на метотрексат пред зачнувањето.

Доење

Метотрексат се излучува во човечкото млеко. Поради потенцијалот од сериозни несакани дејства кај бебиња кои се дојат метотрексат е контраиндициран во текот на доењето (видете дел 4.3). Затоа доењето мора да се прекине пред администрирање на лекот.

Фертилитет

Бидејќи метотрексат е генотоксичен, сите жени кои сакаат да останат бремени им се советува да се консултираат во центарот за генетски советувања, доколку е тоа возможно, уште пред да се почне со терапијата, додека мажите треба да побараат совет во врска со можност за зачувување на семената течност пред да се започне со терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Симптоми на централниот нервен систем како умор и вртоглавица може да се појават во текот на третманот, МЕКСРАТУ има мало или умерено влијание врз способноста за возење или употреба на машини.

4.7 Несакани ефекти

Најсериозни несакани реакции на метотрексат вклучуваат супресија на коскената срцевина, пулмонална токсичност, хепатотоксичност, ренална токсичност, невротоксичност, тромбоемболични настани, анафилактичен шок и синдром на Stevens- Johnson

Најчесто (многу чести) забележани несакани реакции на метотрексат вклучуваат гастроинтестинални нарушувања на пр. стоматитис, диспепсија, болки во стомакот, гадење, губење на апетит и абнормални тестови на црниот дроб на пр. зголемени ALAT, ASAT, билирубин, алкална фосфатаза. Други (вообичаени) несакани реакции се



леукопенија, анемија, тромбопенија, главоболка, умор, поспаност, пневмонија, интерстицијален алвеолитис / пневмонитис, честопати поврзани со еозинофилија, орални чиреви, дијареја, егзантема, еритема и пруритус

Табеларен приказ на несакани реакции

Најчести несакани ефекти се супресија на хематопоезискиот систем и гастроинтестинални нарушувања.

Следниве називи се користат за организирање на несаканите ефекти по редослед согласно честотата:

Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), невообичаени ($\geq 1 / 1,000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1 / 10,000$ до $<1 / 1,000$), многу ретки ($<1 / 10,000$), непознати (нема доволно податоци **Инфекции**)

Невообичаени: фарингитис.

Ретки: Инфекција (вклучително реактивирање на неактивна хронична инфекција), сепса, конјунктивитис

Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучително и цисти и полипи)

Многу ретко: Постојат податоци за поединечни случаи на лимфома која се намалила откако бил прекинат третманот со метотрексат. Во последните студии не можело да се утврди дека терапијата со метотрексат ја зголемила инциденцата на лимфома.

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем.

Чести: леукопенија, анемија, тромбопенија.

Помалку чести: панцитопенија.

Многу ретки: агранулоцитоза, тешка супресија на коскената срцевина, лимфопрлиферативни нарушувања

Непознати: еозинофилиа

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: Алергиски реакции, анафилактичен шок, хипогаммаглобулинемија

Нарушувања во метаболизмот и исхраната



Помалку чести: појава на дијабетес мелитус.

Психијатриски нарушувања

Невообичаени: Депресија, конфузија.

Ретки: Промени во расположението.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка, замор, зашеметеност.

Ретки: втроглавица

Многу ретки: болка, мускулна астенија или параестезија во екстремитетите, промени во чувството за вкус (метален вкус), конвулзии, менингизам, акутен асептичен менингитис, парализа.

Непознато: Енцефалопатија/леукоенцефалопатија

Нарушување на видот

Ретко: визуелни нарушувања

Многу ретко: проблеми со видот, ретинопатија

Срцеви нарушувања

Ретки: Перикардитис, перикардијална ефузија, перикардијална тампонада.

Васкуларни нарушувања

Ретко: хипотензија, тробмоемболични настани.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: пневмонија, интерстицијален алвеолитис / пневмонитис често поврзани со еозинофилија. Симптоми кои укажуваат на потенцијално тешка повреда на белите дробови (интерстицијален пневмонитис) се: сува, непродуктивна кашлица, недостаток на здив и треска.

Ретки: белодробна фиброза, *Pneumocystis carinii* пневмонија, отежнато дишење и бронхијална астма, плеврален излив.

Непознато: Епистакса, пулмонална алвеоларна хеморагија.

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести: стоматитис, диспепсија, мачнина, губење на апетит, болка во абдомен.

Чести: улцери во усната шуплина, дијареа.

Невообичаени: гастроинтестинални улцери и крвавење, ентеритис, повраќање, панкреатит.

Ретки: гингивитис

Многу ретки: хематемеза, хематореја, токсичен мегаколон.

Хепатобилиарни нарушувања

Многу често: тестови за абнормално функционирање на црниот дроб (зголемени



ALAT, ASAT, алкална фосфатаза и билирубин)

Често: цирроза, фиброза и масна дегенерација на црниот дроб, намалување на серумски албумин.

Ретко: акутен хепатит

Многу ретко: хепатална инсуфициенција

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Чести: егзантем, еритема, пруритус.

Невообичаени: Фотосензиција, губење на косата, зголемување на ревматски нодули, херпес зостер, васкулитис, херпетиформни ерупции на кожата, уртикарија.

Ретки: зголемена пигментација, акни, ехимози.

Многу ретки: Стивенс-Џонсон (Stevens-Johnson) синдром, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), зголемени пигментарни промени на ноктите, акутна паронихија, фурункулоза, телеангиектазија.

Нарушувања на мускуло -скелетното и сврзното ткиво

Не многу чести: артралгија, мијалгија, остеопороза.

Ретко: фрактура.

Непознато: Остеонекроза на вилицата (секундарно до лимфопрлиферативно нарушување).

Ренални и уринарни нарушувања

Не многу чести: воспаленија и улцерации на мочниот меур, ренални нарушувања, нарушено мокрење.

Ретки: ренална инсуфициенција, олигурија, анурија, електролитни пореметувања

Непознато: протеинурија

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Не многу често : воспаленија и улцерации на вагината

Многу ретко: губење на либидо, импотенција, гинекомастија, олигоспермија, нарушена менструација, вагинален исцедок.

Општи нарушувања и состојба на местото на администрација

Ретки: нарушување на процесот на заздравување на раните, треска.

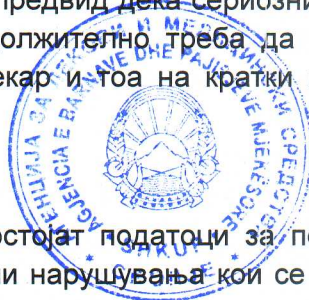
Многу ретко: Локално оштетување (формирање на стерилен апсцес, липодистрофија) на местото на инјектирање при субкутана администрација.

Непознато: астенија

Опис на селектирани несакани реакции

Појавата и степенот на сериозност на несаканите ефекти зависи од дозата и од фреквенцијата на администрирање. Сепак, имајќи предвид дека сериозни несакани ефекти може да се појават и на мали дози, задолжително треба да се следат пациентите со редовна контрола од страна на лекар и тоа на кратки временски интервали.

Лимфома/лимфопрлиферативни нарушувања: Постојат податоци за поединечни случаи на лимфома и други лимфопрлиферативни нарушувања кои се намалиле



во бројни случаеви откако третманот со метотрексат бил прекинат.

Супкутаната примена на метотрексат добро се толерира локално. Забележани се само слаби локални реакции на кожата (како чувство на печење, еритема, отоци, дисколорација, прурит, сериозно чешање и болка) кои се намалуваат во текот на терапијата.

Известување за несакани реакции

Известувањето за сомнителни несакани реакции по ставањето на лекот во промет е многу важно. Овозможува континуирано следење на билансот на корист / ризик на лекот. Здравствените работници треба да ги пријават сите сомнителни несакани реакции.

Несаканите реакции од лекот може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

а) Симптоми на предозирање

Токсичноста на метотрексатот главно влијае на хематопоетскиот систем.

б) мерки за лекување во случај на предозирање

Калциум фолинат е специфичен антидот за неутрализирање на токсичните несакани ефекти на метотрексат.

Во случај на ненамерна прекумерна доза треба да се администрира доза од калциум фолинат која ќе биде еднаква или поголема од дозата на метотрексат и истата треба да се администрира интрамускулно во рок од еден час и да се продолжи со дозирање се додека серумските нивоа на метотрексат не паднат под 10^{-7} mol/l.

Во случај на поголема прекумерна доза можно е да биде потребна хидратација и уринарна алкализација за да се превенира преципитација на метотрексат и/или неговите метаболити во реналните тубули. Не се покажале како ефикасни ниту хемодијализата ниту перитонеалната дијализа во подобрувањето на елиминацијата на метотрексат. Ефективниот клиренс на метотрексат е пријавен со акутна, повремена хемодијализа со употреба на високо-проточен дијализатор

5. Фармаколошки својства

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Аналози на фолна киселина АТС код L01BA01

Антиревматски лек за третирање на хронични, инфламаторни ревматски заболувања и полиартритични форми на јувенилен идиопатски артритис. Имуномодулаторен и анти-инфламаторен агенс за третирање на Кронова болест.



Механизам на дејство

Метотрексат е антагонист на фолна киселина кој припаѓа на групата на цитотоксични агенси познати како антимероболити. Тој дејствува преку конкуритивна инхибиција на ензимот дихидрофолат редуктазата и со тоа ја инхибира синтезата на ДНК. Се уште не е разјаснето дали ефикасноста на метотрексат во справувањето со псоријаза, псоријаза артритис, хроничен полиартритис и Кронова болест се должи на анти-инфлаторниот или на имуносупресирачкиот ефект и до кој степен зголемувањето индицирано од метотрексат на екстра-целуларната аденозна концентрација на воспалените места придонесува за овие ефекти.

Меѓународните клинички насоки ја одразуваат употребата на метотрексат како втор избор кај пациенти со Кронова болест кои се интолерантни или кои не одговориле на прволинискиот имуномодулаторен агенс како азиопирин (AZA) or 6-меркаптопурин (6-MP).

Нескандите ефекти забележани во студиите со метотрексат за Кронова болест при кумулативни дози не покажале поинаков безбедносен профил за метотрексат од профилот кој веќе е познат. Затоа, слични мерки на претпазливост треба да се преземат при употреба на метотрексат за третирање на Кронова болест како и кај другите ревматски и неревматски индикации на метотрексат. (видете делови 4.4 и 4.6).

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

По оралната администрација, метотрексат се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Во случај на администрација на мали дози (дози меѓу 7.5 mg/m² и 80 mg/m² по телесна површина), просечната биодостапност е околу 70 %, но можни се значителни интериндивидуални и интраиндивидуални девијации (25 – 100 %). Максималната серумска концентрација се достигнува по 1-2 часа.

Биодостапноста при интрамускулна и супкутана администрација е споредлива и изнесува речиси 100%

Дистрибуција

Околу 50 % од метотрексат се врзува со серумски протеини. Откако се дистрибуира во телесните ткива, високи концентрации на полиглутамати може да се најдат во црниот дроб, бубрезите и особено во слезината, кои може да се задржат со недели или месеци. Кога се администрира во мали дози, метотрексат поминува во мали дози во цереброспиналната течност во минимални количини.

Биотрансформација

Околу 10 % од администрираниот метотрексат се метаболизира интрахепатално. Главниот метаболит е 7-хидроксиметотрексат.

Елиминација

Екскрецијата се случува главно во непроменета форма, пред се ренално преку гломеруларна филтрација и активна секреција во проксималниот тубулус.



Околу 5 – 20 % од метотрексат и 1–5 % 7- хидроксиметотрексат се елиминираат билијарно. Има нагласена ентерохепатична циркулација. Терминалниот полу-живот е во просек 6 – 7 часа и покажува значително варирање (3 – 17 часа). Полу-животот може да се пролонгира до 4-пати од нормалното траење кај пациенти со течности во делови кои немаат течности (асцит, плеурална ефузија). Во случај на ренално нарушување, елиминацијата значително се одложува. Не е позната нарушена елиминација кога постојат хепатични нарушувања.

Карактеристики на заболувањата

Во случај на ренална инсуфициенција елиминацијата е одложена во голема мера. Не е познато влошување на елиминацијата поради нарушена работа на црниот дроб.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Студиите врз животни покажуваат дека метотрексат го нарушува фертилитетот, дека е токсичен за ембрионот и фетусот и е тератоген. Метотрексат е мутаген *in vivo* и *in vitro*. Бидејќи не се спроведени конвенционални студии за карцерогеност, а податоците за хронична токсичност кај глодачите се неконзистентни, метотрексат не може да се класификува како карцероген за луѓе.

6. Фармацевтски особености

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум хлорид
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)
Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)
Вода за инјектирање
Азот (стабилизатор)

6.2 Инкомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не треба да се меша со други медицински производи

6.3 Рок на траење

24 месеци.

6.4 Специјални мерки за чување

Да се чува на температура под 25°C.

Чувајте ги наполнетите шприцови во картонското пакување со цел да ги заштитите од светлина. Не ги замрзнувајте.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Однапред наполнетиот шприц е со безбојно стакло означено (тип I) од 1 ml

Капацитет со фиксна игла и гумен затварач за иглата, хлоробутиленски гумен затворач, полипропиленски потиснувач и држач за прстот. Однапред наполнетиот шприц е спакуван во Тајвек кеса со упатство за пациентот и во картонска кутија. Однапред наполнетите шприцови содржат 0.6 ml раствор за инјектирање.

6.6 Специјални мерки на безбедност и друго ракување

Начинот на ракување и фрлање мора да биде во согласност со локалните барања. Бремени здравствени работници не треба да ракуваат со и/или администрираат MEKSRATU.

Метотрексат не треба да дојде во контакт со кожата или мукозата. Во случај на контаминација, погодената област мора веднаш да се измие со големо количество на вода.

Секој неупотребен медицински производ или отпад треба да се фрли согласно локалните правила.

Само за еднократна употреба.

7. Производител

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Koşuyolu
Cad. No: 34
34718 Kadıköy-Истанбул, Турција



8. Носител на одобрение за промет во Р. Северна Македонија

Галинос Фарм Доо Скопје
Ул Антон Попов 1-3 /27 Скопје, Кисела Вода
Тел 02/2552 666

9. Датум и број на одобрение

:

10. Датум на ревизија на текстот Октомври 2019