Nuspojave metotreksata prijavljene HALMED-u

Gunek, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:088221

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Gunek

NUSPOJAVE METOTREKSATA PRIJAVLJENE HALMED-u

Diplomski rad

Akademska godina: 2019./2020.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Split, listopad 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Lovro Gunek

NUSPOJAVE METOTREKSATA PRIJAVLJENE HALMED-u

Diplomski rad

Akademska godina: 2019./2020.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Split, listopad 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD
Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Farmaceutsko zakonodavstvo
Tema rada je prihvaćena na ___ sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na ___ sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i ___ sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
Pomoć pri izradi: Josipa Bukić, mag, pharm.., Željana Margan Koletić mag. pharm., izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

NUSPOJAVE METOTREKSATA PRIJAVLJENE HALMED-U

Lovro Gunek

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je pregledati nuspojave na MTX koje su prijavljene HALMED-u i usporediti ih s nuspojavama u bazi EudraVigilance i naknadno usporediti njihovu pojavnost u bazama s pojavnosti navedenoj u SmPC-u. Isto tako u ovom radu razmotrena su neka od sigurnosnih pitanja povezana s MTX-om.
Materijali i metode: Nuspojave su analizirane s obzirom da spol i dob pacijenta, pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Analiziran je i ukupan broj prijava sumnji na nuspojavu MTX-a Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske kroz godine od 1993 do 2018.Uspoređivan je udio nuspojava prema spolu, prema dobi i prema SOC razini klasifikacije organskih sustava prema MedDRA.
Rezultati: Prva zabilježena prijava sumnji na nuspojavu MTX-a u Hrvatskoj bila je 1993.godine, a do 2018 je sveukupno zabilježeno 217 prijava sumnji na nuspojavu. Ud ukupnih prijava na sumnju nuspojave MTX-a HALMED-u 72 posto ih je kod ženskog spola, a u EudraVigilance je isto najveći udio prijava kod osoba ženskog spola-63 posto. Nuspojave na probavni sustav su najčešće u HALMED-ovoj bazi s 50.4 posto dok je u EudraVigilance bazi nuspojava najviše nuspojava iz skupine „opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“. Najveći broj prijava je u HALMED-ovoj bazi podataka je kod osoba između 18 i 64 godine, 59,8 posto. Najveći udio nuspojava zabilježenih u EudraVigilance bazi nuspojava je kod iste skupine pacijenata, ali je u EudraVigilance 15,1 posto više nuspojava zabilježeno kod osoba starijih od 65 godina. Nuspojave koje su navedene u SmPC-u odgovaraju učestalošću i pripadnosti organskim sustavima onima koje su zabilježene u EudraVigilance bazi nuspojava. Do 2019. je od strane PRAC-a obrađeno 7 sigurnosnih pitanja povezanih s MTX-om od kojih je jedno rezultiralo dopunom SmPC-a u vezi pojavnosti plućnog alveolarnog krvarenja.
Zaključci: Iz godine u godinu sve je veći broj spontanih prijava sumnji na nuspojave MTX-a kako HALMED-u tako i u bazi EudraVigilance. Nuspojave zabilježene u EudraVigilance bazi odgovaraju udjelom i vrstom onima navedenim u SmPC-u. Obzirom na široki raspon doziranja kod različitih indikacija povećava se vjerojatnost za pogrešno doziranje. Pokrenute su sigurnosne mjere za sprječavanje takvih događaja te se uz obrazovanje pacijenata i zdravstvenog kadra očekuje smanjenje broja takvih događaja.

Ključne riječi: metotreksat, nuspojave, sigurnosna pitanja, HALMED

Rad sadrži: 49 stranica, 15 slika, 3 tablice, 49 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski
Sastav Povjerenstva za obranu:
1. prof. dr. sc. Darko Modun
2. doc. Dr.sc. Joško Božić
3. izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić - član-mentor
Datum obrane: 20.11.2019.

.
Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS
Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Pharmaceutical legislation
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no.___ as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no.___ and Faculty Council of School of Medicine, session no.___
Mentor: Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor
Technical assistance: Jospia Bukić MPharm., Željana Margan Koletić MPharm, Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor

ADVERSE REACTIONS OF METHOTREXATE REPORTED TO HALMED

Lovro Gunek,

Summary: Objectives: The aim of this study was to review side effects on MTX reported to HALMED and compare them with side effects in the EudraVigilance database and to find a comparison of their occurrence with the occurrences in the SmPC. Also, this paper discusses some of the security issues with MTX.
Materials and methods: Adverse reactions were analyzed by gender and patient age, categorization of adverse effects according to the MedDRA organ system classification. The total number of suspected adverse reactions to the MTX side effects of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medicinal Products through the years 1993 to 2018 was analyzed**.**
Results: The first reported suspected adverse reaction of MTX in Croatia was in 1993, and by 2018, a total of 217 suspected adverse reaction reports were recorded. Overall, 72 percent of MTX side effects were reported by HALMED in women, and EudraVigilance had the highest reported rate in women by 63 percent. The most common side effects reported to HALMED's database were ones affecting the digestive system with 50.4 percent, while in EudraVigilance, the most adverse reactions were categorized as "general disorders and reactions at the site of application". The largest number of applications in HALMEDs database include those in people between 18 and 64 years of age, 59.8 percent. The highest proportion of adverse reactions observed in EudraVigilance was in the same age group, but also in EudraVigilance, 15.1 percent more adverse reactions were observed in persons 65 years and older. Adverse reactions listed in the SmPC are appropriate by the frequency and affiliation to organ systems recorded in the EudraVigilance Adverse Reaction Database. By 2019, 7 safety issues related to MTX have been addressed by PRAC, one of which resulted in an addition to the SmPC regarding the appearance of pulmonary alveolar hemorrhage.
Conclusions: From year to year, there is an increasing number of spontaneous reports of suspected side effects of MTX to both HALMED and the EudraVigilance database. The side effects noted in EudraVigilance correspond to the respective proportions and types mentioned in the SmPC. Due to a wide dosage range for different indications there is an increase in the likelihood of misdosing. Safety measures have been put in place to prevent such events and the education of patients and medical professionals should reduce the number of such events.

Key words: methotrexate, adverse effects, safety issues, HALMED

Thesis contains: 49 pages, 15 pictures, 3 tables, 49 references

Original in Croatian
Defense committee:
1 Joško Božić, Ph.D., Assistant Professor
2. Darko Modun Ph.D., Full Professor
3. Siniša Tomić, Ph.D. Associate professor
Defense date: November 20th 2019

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

ZAHVALA

Zahvaljujem svim svojim kolegama i profesorima na podršci i razumijevanju iskazanom tijekom studija.

Posebnu zahvalu uputio bih svom mentoru izv. prof. dr. sc. Siniši Tomiću na ukazanom povjerenju, mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Osobito zahvaljujem Željani Margan Koletić, mag. pharm., Josipi Bukić, mag. pharm. i Doris Ruščić mag pharm. na svesrdnoj pomoći i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala i gđi. Alemki Gavranović, mag. pharm. na prenesenom znanju i strpljenju tijekom mojih početaka u ljekarništvu.

Veliko hvala dragim prijateljima za sve prelijepe zajedničke trenutke provedene na fakultetu i izvan njega.

Na koncu, hvala mojoj obitelji na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija, bez njih ništa od ovog ne bi bilo moguće.

POPIS KRATICA

AICAR- aminoimidazolkarboksamidoribonukleotid

ALL- Akutna limfoblastična leukemija

ATP- Adenozin trifosfat

CHMP- Committee for Medicinal Products for Human Use

DHFR- Dihidrofolat reduktaza

DMARD- Disease-modifying anti-rheumatic drug

DNA- Deoksiribonukleinska kiselina

EMA- European medicines agency

EU- Europska unija (engl. *European Union*)

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove

FH2- Dihidrofolatna kiselina

FH4- Tetrahidrofolatna kiselina

GVP- Dobra farmakovigilancijska praksa

HALMED- Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

IL4- Interleukin 4

IL13- Interleukin 14

INF γ- Interferon γ

IME- *Important medical events*

MedDRA- *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MTX- Metotreksat

NIH- National Institutes of Health

PIL- Patient Information Leaflet

PRAC- *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

PT- preferirani termin

RA- reumatoidni artritis

RCT-randomizirano kliničko ispitivanje

SOC- System Organ Classes

SmPC- Summary of Product Characteristics

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

TNF α- Faktor nekroze tumora α

Sadržaj

1.UVOD 1
1.1. Metotreksat 2
1.1.1. Povijest metotreksata 2
1.1.2. Mehanizam djelovanja MTX-a 3
1.1.3. Indikacije i upotreba MTX-a u Hrvatskoj 7
1.2. Nuspojave metotreksata 9
1.2.1. Prikupljanje prijava sumnji na nuspojave u Hrvatskoj 9
1.2.2. Nuspojave i njihova podjela 10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 13
3. METODE 15
4. REZULTATI 17
4.1. Pregled sumnji na nuspojavu MTX-a prijavljenih HALMED-u 18
4.1.1. Pregled broja prijava sumnji na nuspojavu MTX-a po godinama 18
4.1.2. Broj prijava sumnji na nuspojavu obzirom na spol 18
4.1.3. Prijava sumnji na nuspojavu obzirom na dob 19
4.1.4. Pregled najčešće prijavljenih prijava sumnji na nuspojave HALMED-u 20
4.2. Usporedba sumnji na nuspojave prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz baze EudraVigilance 22
4.2.1. Usporedba sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz baze Eudravigilance obzirom na dob 23
4.2.2. Usporedba prijava sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s prijavama iz Eudravigilance obzirom na spol 23
4.2.3. Usporedba prijava sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz Eudravigilance na razini MedDRA Organskih sustava 24
4.3. Usporedba nuspojava MTX-a zabilježenih u EudraVigilance bazi s onima navedenim u SmPC-u 26
5. RASPRAVA 30
5.1 Analiza prikazanih rezultata 31
5.2 Sigurnosna pitanja povezana s metotreksatom 33
6. ZAKLJUČCI 35
7. SAŽETAK 37
8.SUMMARY 39
9. ŽIVOTOPIS 41
9. POPIS CITIRANE LITERATURE 43

1.UVOD

1.1. Metotreksat

Iako je metotreksat u uporabi više od pola stoljeća još uvijek se otkrivaju mogućnosti za nove indikacije istog. Metotreksat je primjenjivan u sve široj populaciji pa se tako primjećuje i sve više spontano prijavljenih nuspojava. U ovom radu pokušati će se sustavno prikazati spontano prijavljivane sumnje na nuspojave i napraviti pregled sigurnosnih informacija vezanih za metotreksat.

1.1.1. Povijest metotreksata

Povijest metotreksata (MTX) kreće od 1948. s početnim izvješćem Sidney Farbera o uspješnoj primjeni aminopterina, antifolata u liječenju leukemije u djetinjstvu.(1) Ovim otkrićem je počela uporaba antimetabolita u liječenju leukemije u djece i krenuo razvoj moderne ere kemoterapije. Zbog poteškoća u proizvodnji aminopterina, spoj je modificiran tako da se omogući lakša sinteza; modificirani spoj je metotreksat. MTX se od aminopterina razlikuje samo u jednoj metilnoj skupini na dušiku, dok sličnost u strukturi odgovara i sličnosti u imenu – ametopterin jest staro ime za MTX. Osam godina nakon Farberova otkrića derivat aminopterina, MTX, se u maksimalnoj podnošljivoj dozi koristi za liječenje korio-karcinoma.(2) Ni kod jedne od žena nije došlo do remisije unutar pet godina što je pobudilo daljnji interes za MTX. Nadalje, 1963. godine MTX je korišten za tretman Burkitt'ovog limfoma, a do danas se koristi za širok spektar solidnih tumora.

Jedan od učinaka opaženih s aminopterinom bila je interferencija proliferacije vezivnog tkiva. Ovo zapažanje dovelo je do istraživanja iz 1951. godine koje su objavili Gubner i sur. u reumatoidnom artritisu.(3) Primijenili su aminopterin u nekoliko bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), psorijazom i psorijatičnim artritisom. Brzo poboljšanje znakova i simptoma RA pojavilo se u šest od sedam bolesnika koji su primali aminopterin, a po prekidu liječenja, znakovi i simptomi bolesti su se ponovno. Primijećeno je da je psorijaza očišćena u bolesnika koji je imao "reumatoidni artritis i psorijazu". To je navelo autore da prošire svoje istraživanje na šest bolesnika s psorijatičnim artritisom, s dobrim rezultatima. Došlo je do poboljšanja bolesti kože i zglobova unutar nekoliko tjedana liječenja.(4)

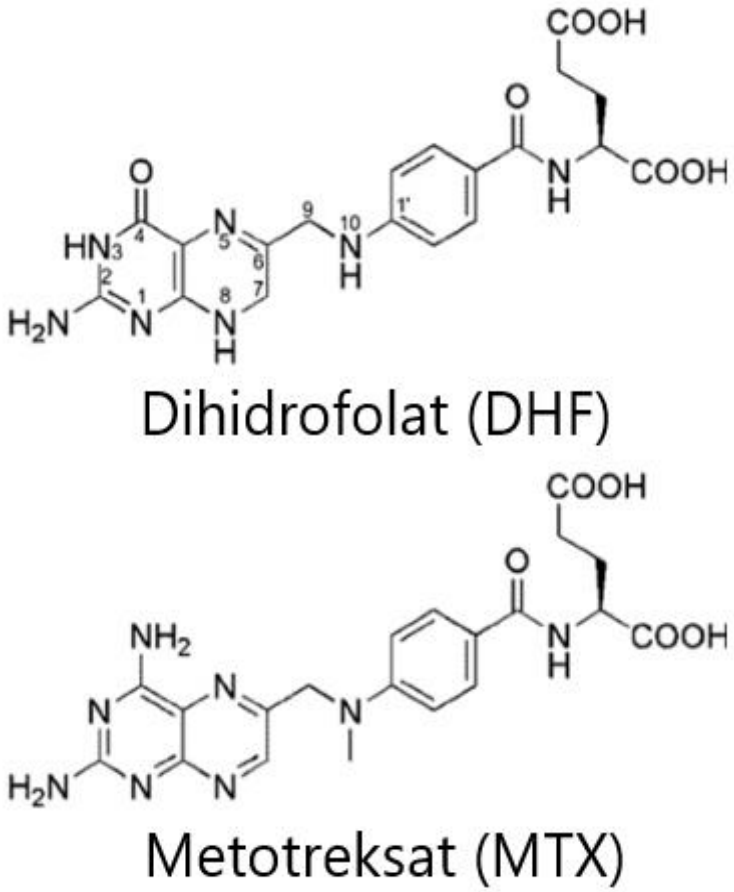
Godine 1962. Black i sur. iz National Institute of Health (NIH) izvijestili su o pozitivnim rezultatima s MTX u RA i psorijatičnom artritisu.(5) Tijekom sljedećih 10 godina, zajednica dermatologa intenzivno je proučavala MTX u psorijazi. U isto vrijeme kad se aminopterin ispitivao u psorijazi i RA, kortikosteroidi su pokazali veliku vrijednost u liječenju RA. Zajednica reumatologa nije bila zainteresirana za promatranje MTX-a u RA djelomično zbog

entuzijazma reumatologa za kortikosteroidima i zabrinutosti oko korištenja terapije protiv raka za "benignu bolest" kao što je RA.

Godine 1972. američki reumatolog Rex Hoffmeister, izvijestio je o pozitivnim učincima intramuskularno primijenjenog MTX-a u dozama od 10 do 15 mg tjedno u 29 bolesnika s RA. Jedanaest od 29 pacijenata imalo je "glavna" klinička poboljšanja, a dodatnih 14 je imalo "umjerena" poboljšanja u aktivnosti RA. Ti su bolesnici liječeni do 25 mjeseci. Kada se doza smanjila na ispod 10 mg tjedno ili kada je MTX prekinut, pojavila se pojava artritisa u više od 80% bolesnika. Ovo uspješno izvješće objavljeno je samo kao sažetak. S obzirom na vrlo negativan stav Nacionalne asocijacije za reumatizam na objavljeni sažetak, dr. Hoffmeister nije želio ni pokušati objaviti studiju. Istaknuo je da je zajednica reumatologa posebno neprijateljski nastrojena prema korištenju lijeka protiv raka u liječenju RA. Dr. Hoffmeister je nastavio koristiti MTX s praćenjem liječenja sve do 15 godina, i konačno je objavio studiju 1983. godine.(6) Značajno poboljšanje se pokazalo kod 58% pacijenata, a za 36% njih se smatralo da su u potpunoj remisiji RA Neadekvatan odgovor na terapiju doveo je do prekida primjene lijeka samo u 13% bolesnika. Osamdesetih godina prošlog stoljeća objavljeno je nekoliko placebo kontroliranih randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT) i 1988. godine Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrava upotrebu MTX-a u RA, da bi danas MTX bio prvi izbor za liječenje napredovanja RA.(7)

1.1.2. Mehanizam djelovanja MTX-a

MTX ima više mehanizama djelovanja, pa stoga ima i različite indikacije. Osnovni i prvo zapažen mehanizam djelovanja MTX-a jest njegovo antifolatno djelovanje, preciznije inhibicija dihidrofolat reduktaze (DHFR). MTX postiže inhibiciju DHFR tako da se veže na nju kao lažni supstrat. To je moguće zbog velike sličnosti na molekularnoj razini što je prikazano na *Slici 1*.

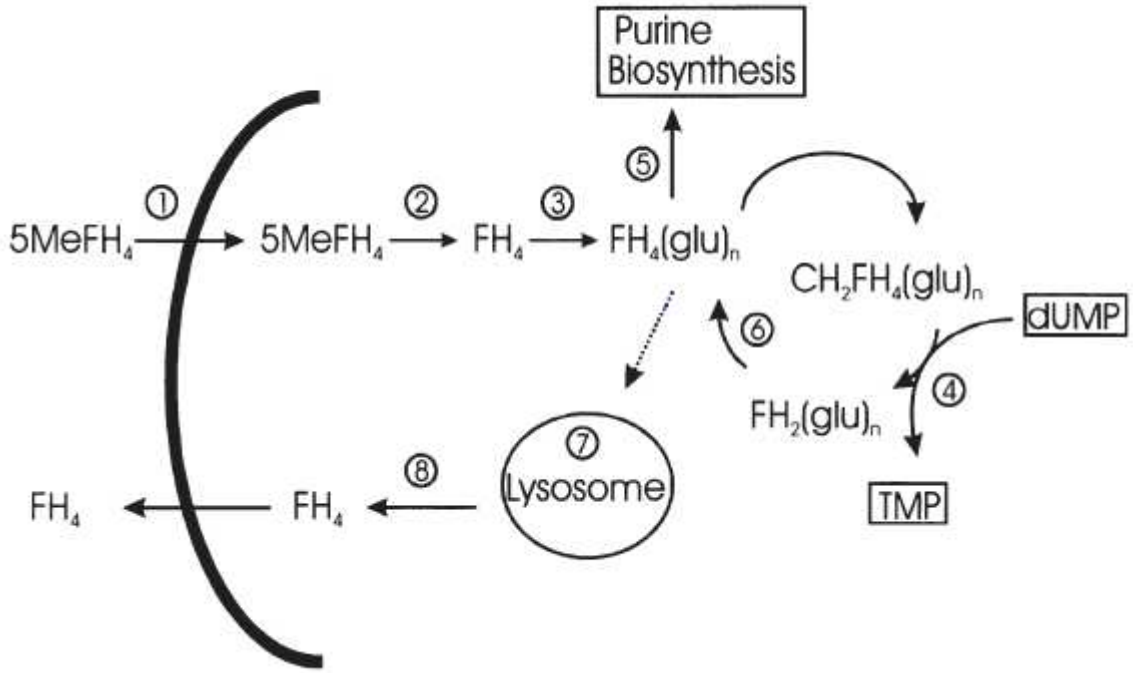


Slika 1 Usporedba strukture metotreksata i dihidrofolne kiseline

DHFR je odgovoran za pretvorbu dihidrofolne kiseline (FH2) u tetrahidrofolnu kiselinu (FH4) i tako se ovaj mehanizam djelovanja primarno iskorištava u antimetabolitne svrhe kako bi se liječile različite vrste raka poput limfoma, akutne limfoblastične leukemije (ALL), tumora zametnih stanica, karcinoma dojke, raka želuca, mjehura, osteogenog sarkoma i karcinoma vrata i glave.(8)

Krajnji učinak inhibicije DHFR jest inhibicija sinteze nukleinskih baza, napose timidina. U stanicama koje se brzo dijele taj nedostatak nukleinskih baza uzrokuje inhibiciju proliferacije i pokretanje apoptotičkih puteva obzirom da ponestane građevnih jedinica neophodnih za sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNA). MTX je strukturni analog folne

kiseline i stoga prolazi iste metaboličke puteve kao i običan folatni supstrat. Metabolizam folatnog supstrata prikazan je na *Slici 2.*



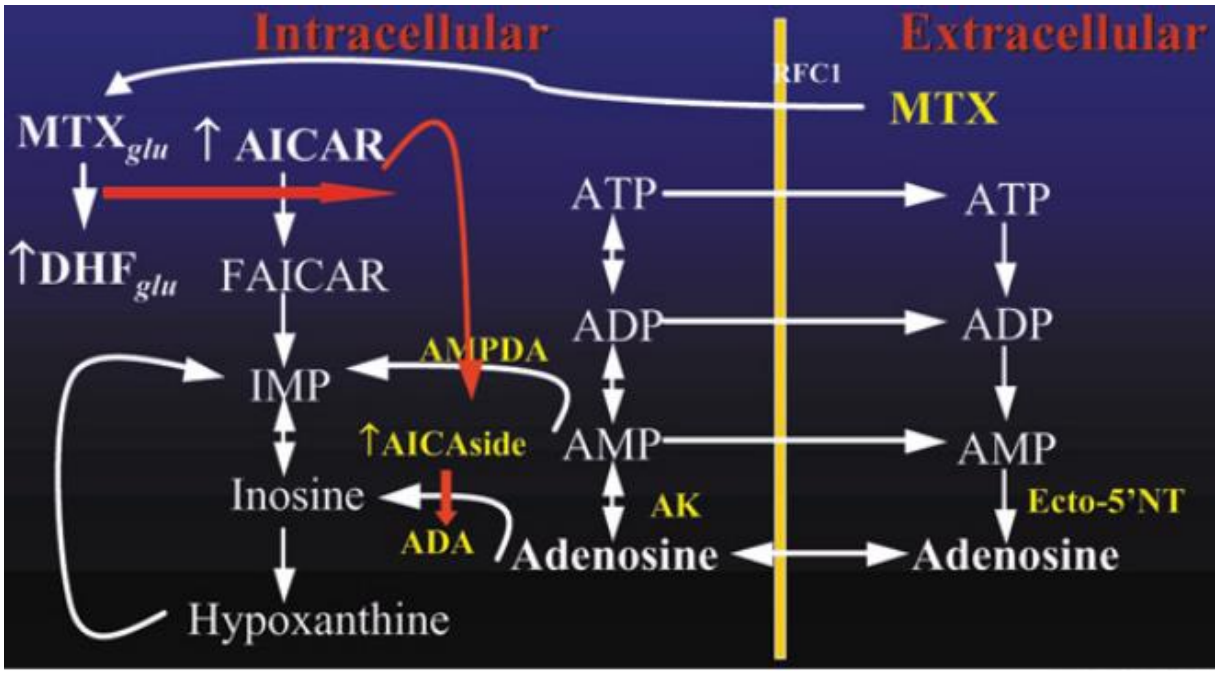
Slika 2. Metabolizam folata (9)

MTX ulazi u stanicu preko transportera za reducirane folate vežući se pritom za folatni receptor s mnogo većim afinitetom nego nereducirana folna kiselina.(10) Nakon što uđe u stanicu, MTX se glutaminira i kao takav se dulje zadržava u stanici. Proces poliglutamacije je spor i do postizanja ravnotežnog stanja može trajati do otprilike 27,5 tjedana.(11) Poliglutamati MTX-a se s visokim afinitetom vežu za DHFR i inhibiraju stvaranje tetrahidrofolone kiseline koja je koenzim enzima timidilat sintetaze.(12)(13) Timidilat sintetaza je enzim koji uz metiltetrahidrofolat pretvara deoksiurinmonofosfat u deoksitimidinmonofosfat. Osim što blokira sintezu timidina, MTX inhibicijom timidilat sintetaze blokira daljnju *de novo* sintezu pirimidina. MTX je tako citotoksičan za tumore tijekom S faze staničnog ciklusa.

Druga glavna indikacija MTX-a su upalne bolesti, poput reumatoidnog artritisa, psorijaze i drugih sličnih kroničnih upalnih bolesti. Kod ovih indikacija primjenjuje se višestruko manja doza koja nije dovoljna da bi uzrokovala značajniju inhibiciju DHFR, već se predlaže nekoliko drugih mehanizama djelovanja. Jedan od predloženih mehanizama djelovanja jest indirektno blokiranje reakcija transmetilacije, smanjenjem koncentracije THF koja je u stanici potrebna za stvaranje S-adenozilmetionina koji je donor metilnih grupa. S druge

strane primjena folne kiseline minimalno ometa protuupalno djelovanje MTX-a, pa se ovaj mehanizam djelovanja može smatrati tek manje značajnim za ukupno protuupalno djelovanje MTX-a.(14) Drugi predloženi mehanizam protuupalnog djelovanja MTX-a jest smanjenje proizvodnje upalnih citokina unutar zglobova kao što je leukotrien B_4 kojeg proizvode neutrofili, interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13), interferon γ (IFN γ), faktor tumorske nekroze-α (TNF α) i faktor stimulacije kolonije granulocita-makrofaga. (15)(16)

Treći predloženi mehanizam djelovanja s najviše dokaza jest učinak MTX-a na nakupljanje adenozina unutar stanice i njegovim ispuštanjem u međustanični prostor stanica koje su u stanju upale.



Slika 3. Utjecaj MTX-a na metabolizam adenozinskih derivata [17]

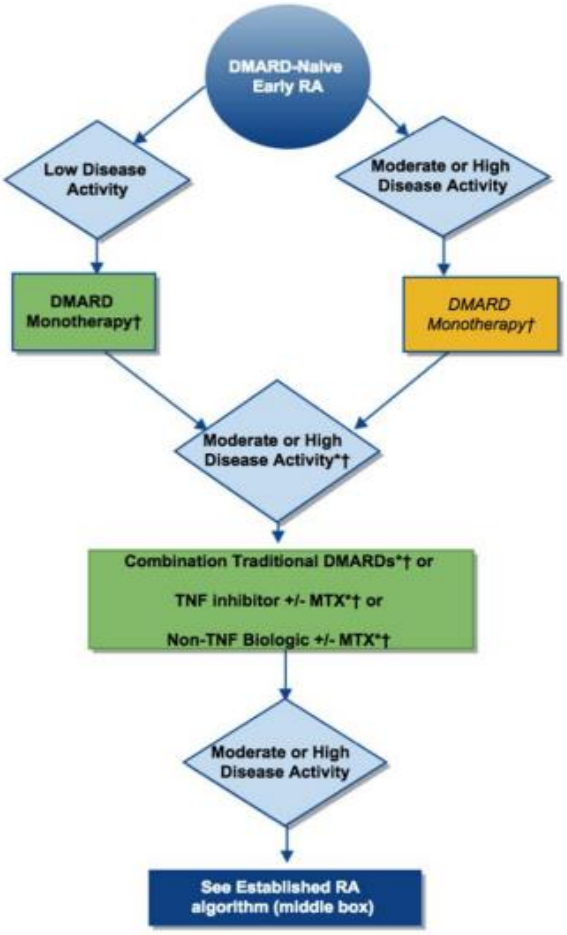
Nakupljanje adenozina uzrokovano je djelovanjem poliglutamata MTX-a na enzim aminoimidazolkarboksamidoribonukleotid (AICAR) transformazu. AICAR transformaza je enzim koji katalizira deveti korak *de novo* sinteze purina, a snažno je inhibirana od strane poliglutamata MTX-a. Inhibicija AICAR-a ima izravan inhibicijski učinak na minimalno dva enzima: adenozin deaminazu i adenozinmonofosfat deaminazu. Krajnji rezultat inhibicije je povećana koncentracija adenozina i adeninskih nukleotida unutar stanica. Za sad nije u potpunosti razjašnjeno kako se povećava izvan stanična koncentracija adenozina, ali defosforilacija adeninskih nukleotida tome djelomično pridonosi zbog ubikvitinskih svojstava adenozin trifosfata (ATP-a) te djelomično zbog postojanja ekto-5'-nukleotidate enzima koji katalizira defosforilacija adenozinmonofosfata u adenozin.[18]

Drugi mogući mehanizmi djelovanja uključuju klonsku deleciju putem apoptoze perifernih T-stanica, supresija interleukina 1 (IL-1), represija klonskog rasta perifernih i sinovijalnih T i B-stanica, povećana produkcija IL-10 te supresija unutar stanične adhezije aktiviranim T-stanicama.(19)(20)

1.1.3. Indikacije i upotreba MTX-a u Hrvatskoj

Kao što je dosad prikazano u ovom radu MTX ima višestruke mehanizme djelovanja, pa tako i različite indikacije za koje se primjenjuje u odgovarajućim dozama. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) dosad je izdala rješenje za stavljanje u promet za ukupno 19 različitih lijekova koji sadrže MTX kao djelatnu tvar. Osnovne indikacije lijekova koji sadrže MTX odobrene u RH su maligne bolesti, autoimune bolesti, reumatoidni artritis, psorijatični artritis i generalizirana psorijaza. Maligne bolesti bile su kao rezultat njegovog anitmetabolitnog i citotoksičnog djelovanja prve indikacije koje su se pripisale MTX-u, a još danas se rabi u kemoterapiji. Često se u kemoterapiji upotrebljava kombiniran s drugim citostaticima, a učinkovit je kod mnogih malignih bolesti kao što su maligni trofoblastni tumori, gestacijska trofoblastna bolest (21), rak dojke (u kombinacijama nakon mazektomije, resekcije ili kao palijativna skrb u poodmakloj fazi) (22), karcinomi na području glave i vrata samo kao palijativna skrb u slučaju metastaza, ne-Hodgkinove limfome (kombinacije), rak pluća malih stanica, akutna limfoblastična leukemija (prema protokolima i smjernicama u kombinacijama) i osteosarkomi. Doziranje kod ovih indikacije je strogo individualno i određuju ga specijalisti onkolozi, te je višestruko veće od doza koje se koriste za ostale indikacije. Druga skupina bolesti kod kojih se koristi MTX su autoimune bolesti kod kojih se isti koristi kao lijek koji „mijenja“ tijek bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drug,* DMARD). Iako sam akronim DMARD ukazuje na reumatoidne bolesti, ovdje je uključeno više bolesti, uključujući sistemski eritemski lupus, kod kojeg MTX dovodi do značajnog smanjenja aktivnosti bolesti i omogućuje sniženje doze kortikosteroida inače korištenog za liječenje iste bolesti.(23) U DMARD se ubraja i Chronova bolest kod koje se MTX koristi kako bi došlo do dugotrajnih remisija. Dosad provedena istraživanja pokazuju kako se MTX kao druga linija pokazao učinkovit imunomodulator kod Chronove bolesti, no potrebno je još istraživanja kako bi se utvrdilo doziranje i režim primjene istog.(24) Sarkoidoza je još jedna od bolesti koja ulazi u DMARD grupu, a više istraživanja pokazalo je učinkovitost MTX-a kod smanjenja promjera granuloma i kod smanjenja potrebne doze kortikosteroida za održavanje bolesti u fazi bez simptoma.(25) Posljednja, i najčešća, indikacija koja ulazi u DMARD skupinu za čije liječenje se koristi MTX je artritis- reumatoidni i psorijatični. Kao

DMARD, MTX ima ulogu sprječavanja napredovanja bolesti, pa se najčešće koristi prilikom dijagnoze bolesti.(26) Kod reumatoidnog i psorijatičnog artritisa MTX se uzima jednom tjedno, oralno ili parenteralno ovisno o podnošljivosti gastrointestinalnog trakta pacijenta. Doza varira o težini bolesti i tjelesnoj težini bolesnika te postepeno se povećava, no kod psorijatičnog artritisa i psorijaze nikako ne smije prelaziti više od 30 mg tjedno. Nakon što se postigne željeni učinak, doza se polako spušta na najmanju učinkovitu dozu održavanja. Djelotvornost MTX-a kod psorijaze je manja od djelotvornosti nekih monoklonskih protutijela, no statistički značajno veća od placeba. (27) Kao kod psorijatičnog, tako i kod reumatoidnog artritisa, MTX kao lijek koji mijenja tijek bolesti ima dokazano smanjenje erozije kostiju, pa posljedično i smanjenje promjena na zglobovima. Zbog navedenog MTX je poželjno u terapiju uvesti što ranije kad još do promjena nije došlo, odnosno najbolje iskoristivi učinak MTX-a je u prve dvije godine jer tad odvija većina trajnih promjena na kostima. (28)



Slika 4 Preporuka ACR za tok liječenja RA (29)

Na *Slici 4* prikazana je shema liječenja RA iz koje se jasno vidi da se MTX primjenjuje kao lijek prvog izbora u ranoj fazi RA bez obzira na intenzitet bolesti. Tek nakon neadekvatnog odgovora bolesnika na MTX, u terapiju se uvodi novi lijek.

1.2. Nuspojave metotreksata

U ovom djelu rada ukratko će biti predstavljen sustav prikupljanja prijava sumnji na nuspojave, njihova podjela prema organskim sustavima i prema značaju. Nakon toga će biti prikazani literarni podatci o nuspojavama metotreksata.

1.2.1. Prikupljanje prijava sumnji na nuspojave u Hrvatskoj

Prikupljanje i sistematiziranje prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj krenulo je 1974. godine, ali tek nakon osamostaljenja Republika Hrvatska postaje službena članica Programa Međunarodnog praćenja lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Sukladno tome 1999. godine je objavljen Pravilnik o načinu praćenja nuspojava lijekova i medicinskih proizvoda (NN 14/99.), no unatoč tome HALMED je osnovan tek 2003. godine. Ubrzo nakon toga 2005. godine, HALMED postaje Hrvatski nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova i time preuzima praćenje spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj.(30) Osim što se bavi praćenjem spontano prijavljenih nuspojava, HALMED obavlja mnoge djelatnosti, uključujući i davanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet. Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u dokumentaciji koju predaje navodi nuspojave koje su primijećene za vrijeme pretkliničkih i kliničkih istraživanja, no iz tih podataka se ne mogu predvidjeti sve nuspojave koje se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet.

Razlozi zbog kojih dolazi do te pojave su mnogobrojni:

- ispitivanja koja se provode na životinjama ne mogu u potpunosti predvidjeti sigurnost primjene lijekova u ljudi,
- ispitanici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima su odabrani prema određenim kriterijima (uključni i isključni faktori),
- uvjeti za primjenu lijeka su drugačiji nego u uobičajenoj kliničkoj praksi, a broj ispitanika i trajanje primjene su ograničeni,
- obzirom da je relativno mali broj ljudi na kojima se lijek ispituje tijekom kliničke faze ispitivanja postoji vjerojatnost da se uoče samo vrlo česte nuspojave, a nuspojave koje se pojavljuju samo kod posebnih skupina bolesnika ili nuspojave koje su manje česte ili (vrlo) rijetke se mogu otkriti tek kasnijom primjenom na široj populaciji.

Slijedom navedenih prepreka dolazi do potrebe praćenja nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet odnosno razvitka farmakovigilancije. Farmakovigilancija je znanost i skup

aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje i sprečavanje štetnih učinaka ili bilo kojeg drugog problema povezanog s lijekovima.(31) Zakoni EU nalažu da svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, sva nacionalna nadležna tijela za lijekove i EMA imaju ustrojene vlastite farmakovigilancijske sustave. EMA je odgovorna za razvoj i održavanje sustava EudraVigilance, odnosno europske baze nuspojava.. Prvi primjer sigurnosnog pitanja koji je doveo do koordiniranog i racionalnog farmakološkog odgovora bio je odgovor na kloroformom uzrokovanu sinkopu. Lancet je sastavio komisiju liječnika iz Ujedinjenog kraljevstva za bilježenje i prijavljivanje smrtnih slučajeva izazvanih općom anestezijom i oni su 1983 objavili rezultate iz kojih je jasno vidljivo da kloroform ima veći rizik od smrtnosti u odnosu na dietileter.

1.2.2. Nuspojave i njihova podjela

Nuspojava je, prema definiciji Zakona o lijekovima (NN 76/13, 90/14, 100/18), svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Nuspojave uključuju i sve neželjene reakcije koje nastaju primjenom lijeka izvan odobrenih uvjeta (npr. primjena izvan odobrenih indikacija ili doziranja), te kod predoziranja, pogrešne primjene, medikacijskih pogrešaka ili zloupotrebe. Također, u nuspojave se ubrajaju i štetne ili neželjene reakcije koje nastaju uslijed profesionalne izloženosti. Nuspojave se mogu pojaviti primjenom bilo kojeg lijeka, tako da uvijek treba sagledati odnos koristi i rizika za bolesnika, i omogućiti mu učinkovito i što sigurnije moguće liječenje.(32) Svaka sumnja na nuspojavu lijeka treba se prijaviti HALMED-u u pisanom obliku. Pisani oblik prijave nuspojave može biti u obliku obrasca koji se šalje poštom ili elektroničke prijave (putem mobilne ili *online* aplikacije). Sumnju na nuspojavu može prijaviti svaka fizička osoba, no sumnju na nuspojavu su obavezni prijaviti:

- zdravstveni radnici koji dolaze u doticaj s pacijentom/korisnikom lijeka
- proizvođači lijekova
- nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet
- nositelji odobrenja za paralelni uvoz
- uvoznici
- veleprodaja.

Zdravstveni radnici koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju u svojstvu ispitivača, obvezni su sve ozbiljne štetne događaje na lijek odmah prijaviti naručitelju kliničkog ispitivanja.

Ako je sumnja na nuspojavu prijeteća za sigurnost ostalih pacijenata koji koriste isti lijek i može dovesti do povlačenja lijeka, odnosno serije lijeka, nuspojavu je potrebno prijaviti telefonskim

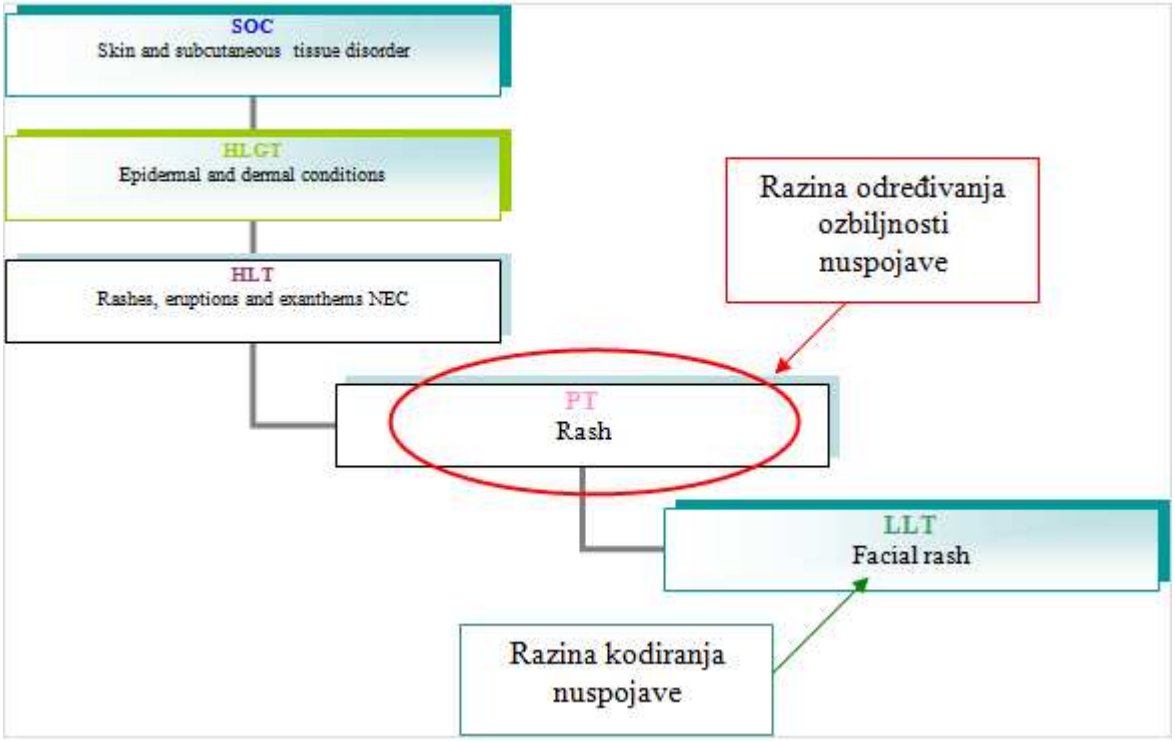
putem kako bi što prije došlo do revizije serije lijeka. Nakon što se prijavi telefonskim putem nuspojavu je potrebno prijaviti pismenim putem. (33)

Nuspojave nekog lijeka obzirom na njegov mehanizam djelovanja, odnosno farmakološki učinak, te nuspojave su nuspojave tipa A prema *engl. Augmented.* Nuspojave tipa A se u većini slučajeva može predvidjeti, te su ovisne o dozi i smanjenjem iste se može smanjiti rizik od nastanka nuspojave. Takve nuspojave imaju nizak mortalitet, a više od 70% ukupno opisanih nuspojava su tipa A. Naspram nuspojavama tipa A, postoje i nuspojave tipa B (engl. *Bizzare*) tzv. nuspojave idiosinkrazije . One nisu ovisne o farmakološkom učinku nego su neočekivane za pojedinog bolesnika i ne mogu se predvidjeti te nisu ovisne o dozi. Iako su mnogo manje učestale nego nuspojave tipa A, odlikuje ih veća smrtnost. Prilikom pojave nuspojava tipa B potrebno je prestati s primjenom lijeka i izbjegavati njegovu ponovnu primjenu.(34)

Osim kategorija A i B, u literaturi su poznate još 4 kategorije nuspojava. Nuspojave tipa C su nuspojave koje se pojavljuju prilikom dugotrajne, odnosno kronične terapije (engl. *Chronic*). Nuspojave tipa D su kasne nuspojave (engl. *Delayed*) a pojavljuju se kad prestane primjena lijeka. Primjer nuspojave tipa D je teratogenost. Nuspojave tipa E su one koje se pojavljuju neposredno nakon prekida liječenja nekim lijekom (engl. *End of therapy*), kao primjer nuspojave tipa E možemo istaknuti sindrom ustezanja. Postoje je još i kategorije F (engl. *Failure*), koja predstavlja terapijski neuspjeh i G (engl. *Genotoxicity*) koja se odnosi na genotoksični učinak lijeka. (35)

Osim prema kategorijama nastanka nuspojave se dijele na neozbiljne i ozbiljne. Nuspojava se smatra ozbiljnom ako je dovela do smrti osobe ili do po život opasnog stanja, ili do potrebe bolničkog liječenja ili produljenja već postojećeg bolničkog liječenja, ili do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, ili do razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja ili ako se radi o ostalim medicinski značajnim stanjima. Ostala ozbiljna stanja dostupna su na stranicama HALMED-a, a na listu se uvrštavaju stanja koja nisu jednoznačno određene kriterijima ozbiljnosti sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilanciskoj praksi (GVP) Modul VI – „Postupci i izvještavanje o nuspojavama lijekova radi harmonizacije prijavljivanja ozbiljnosti pojedinih nuspojava“. Popis ozbiljnih nuspojava kodira se prema Medicinskom rječniku za regulatorne aktivnosti (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) i kao takav odgovara listi važnih medicinskih stanja (engl. *Important medical events*, IME). MSSO (engl. Maintenance and Support Services Organization) je tijelo koje izdaje

MedDRA-u, a sastoji se od stručnjaka sa različitih polja kako bi osigurali da se svakodnevno provode kontrolni procesi i medicinski pregledi terminologije MedDRA-e koristeći najviše standarde kvalitete u industriji. Kodiranje u MedDRA-i je prikazano na *Slici 5* gdje se jasno može vidjeti stupnjevitost opisivanja nuspojave od termina najniže razine (LLT), pa prema preferiranim terminima (PT) i tako više prema organskim sustavima. Razina koja se koristi za uvrštavanje na popis ozbiljnosti nuspojava i u informacije o lijeku je PT.



Slika 5 Kodiranje nuspojava prema MedDRA smjernicama (36)

U ovom radu prikazati će se podjela nuspojava prema MedDRA smjernicama na razini preferiranih termina (PT) za određene fiziološko-anatomske poremećaje i razini organskih sustava (engl. System Organ Classes SOC) za usporedbu između baza podataka. Sagledati će se i pojavnost nuspojava MTX-a prema spolu i dobi.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Potreba za analizom i praćenjem nuspojava kako novih tako i lijekova s već ustaljenom primjenom je neprestano rastuća. Količina podataka koja je dostupna o djelovanju, pa tako i nuspojavama eksponencijalno se povećava. Stoga je cilj ovog istraživanja pregledati nuspojave na MTX koje su prijavljene HALMED-u i usporediti ih s nuspojavama u bazi EudraVigilance. Nakon pregleda samih baza nuspojava usporediti ćemo ih s nuspojavama navedenim u SmPC-u. SmPC koji je komentiran u ovom radu je onaj od „Metotreksata Cipla 10 mg“, a odobren je kao takav od strane HALMED-a 17. srpnja 2019. godine. Konačno će se skrenuti pažnja na sigurnosne informacije vezane uz MTX.

3. METODE

Nuspojave su analizirane s obzirom na spol i dob pacijenta, pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Analiziran je i ukupan broj prijava sumnji na nuspojavu MTX-a Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske kroz godine od 1993 do 2018. Napravljena je usporedba nuspojava iz baze HALMED-a s nuspojavama u bazi EudraVigilance. Uspoređivan je udio nuspojava prema spolu, prema dobi i prema SOC razini klasifikacije organskih sustava prema MedDRA. Pojavnost nuspojava prema određenim kriterijima bit će grafički prikazana. Naknadno će se usporediti pojavnost prijavljenih nuspojava s onima navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijek koji sadrži MTX. Biti će korišten SmPC lijeka „Metotreksat Cipla 10 mg“. Osim pregleda i temeljne analize nuspojava u ovom radu biti će prikazana sigurnosna pitanja povezana s MTX-om

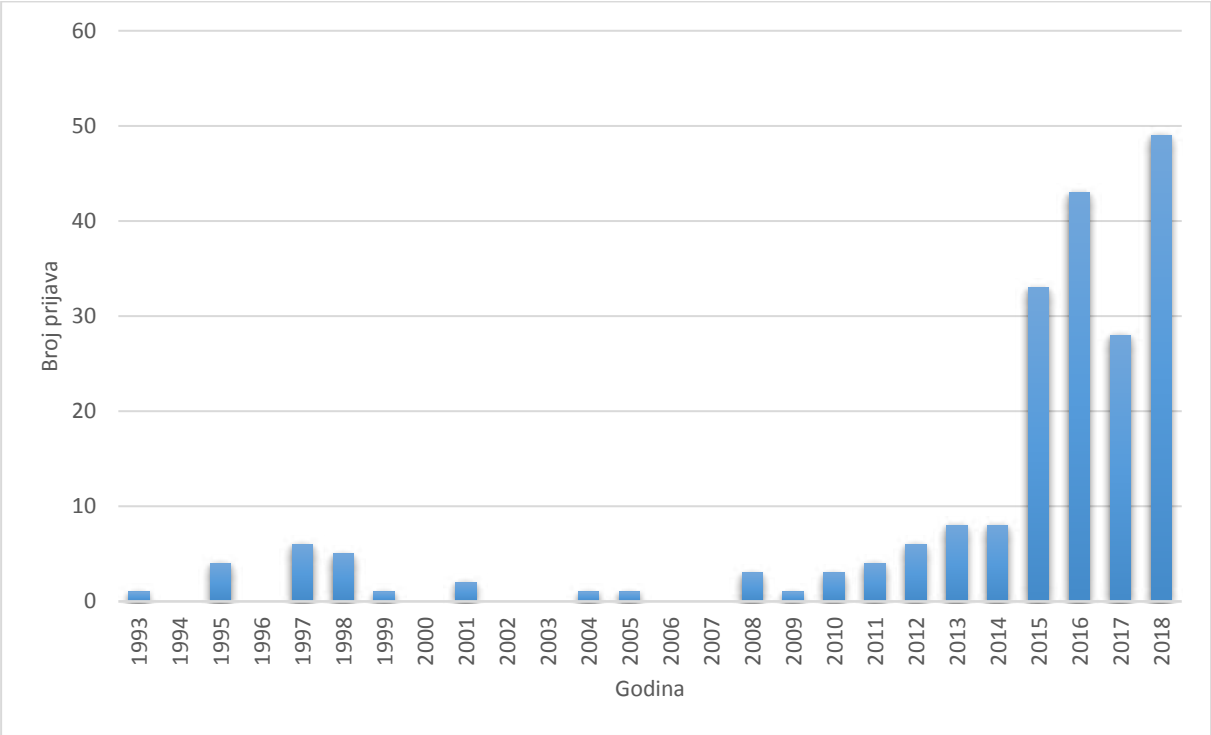
4. REZULTATI

4.1. Pregled sumnji na nuspojavu MTX-a prijavljenih HALMED-u

U ovom radu biti će razmatrane nuspojave prijavljene HALMED-u u razdoblju od 1993. do 2018. uključujući istu. Razmatrati ćemo njihovu pojavnost prema spolu, prema dobi, a isto tako i broj prijavljenih nuspojava u određenoj godini i vidjeti koje su najčešće nuspojave.

4.1.1. Pregled broja prijava sumnji na nuspojavu MTX-a po godinama

Prva zabilježena prijava sumnji na nuspojavu MTX-a u Hrvatskoj bila je 1993.godine. Broj prijava sumnji na nuspojavu nije prelazio osam prijava sve do 2015. kad je prijavljeno trideset tri prijave. Godinu nakon prijavljeno je četrdeset tri prijave, 2017. prijavljeno je dvadeset sedam prijava sumnji na nuspojavu, a 2018. prijavljeno je četrdeset devet prijava sumnji na nuspojavu, što je najveći broj prijava na sumnje na nuspojave MTX-a HALMED-u u godini dana. Na slici broj šest možemo vidjeti jasan porast u broja prijava sumnji na nuspojavu.

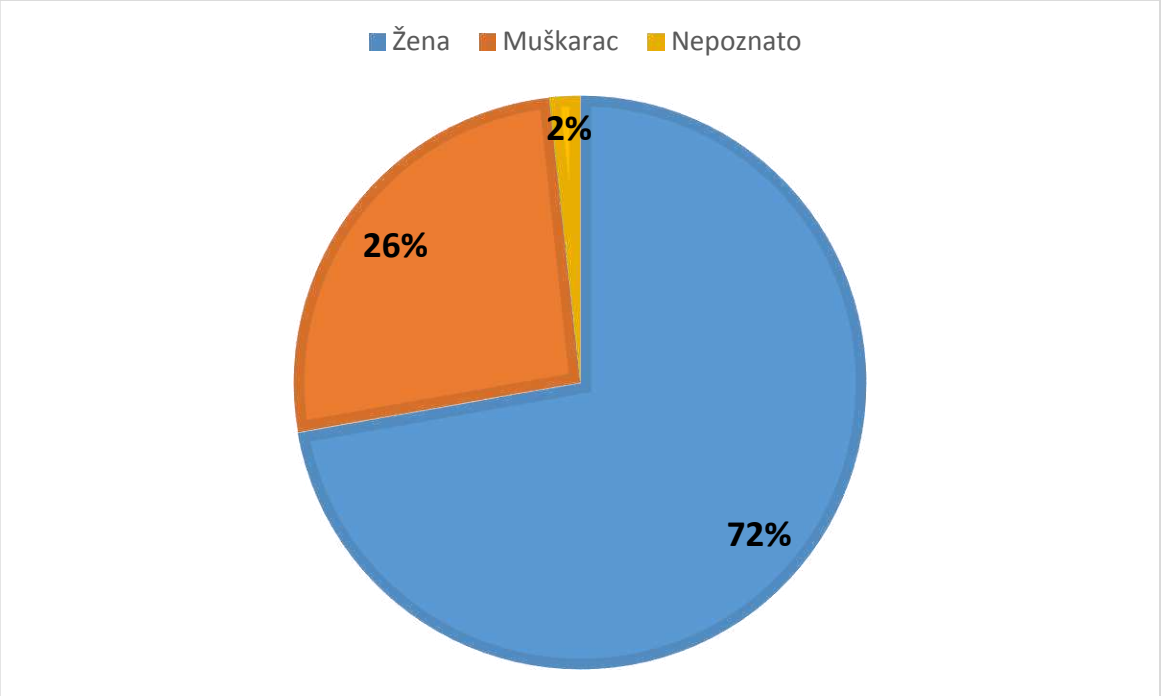


Slika 6 Prikaz broja prijavljenih sumnji na nuspojavu MTX-a HALMED-u po godinama

4.1.2. Broj prijava sumnji na nuspojavu obzirom na spol

Od ukupno dvjesto trideset četiri prijava sumnji na nuspojavu koje su prijavljene HALMED-u sto šezdeset devet ih je prijavljeno kod pripadnica ženskog spola dok je u pripadnika muškog spola prijavljena šezdeset jedna prijava sumnji na nuspojavu. Za četiri

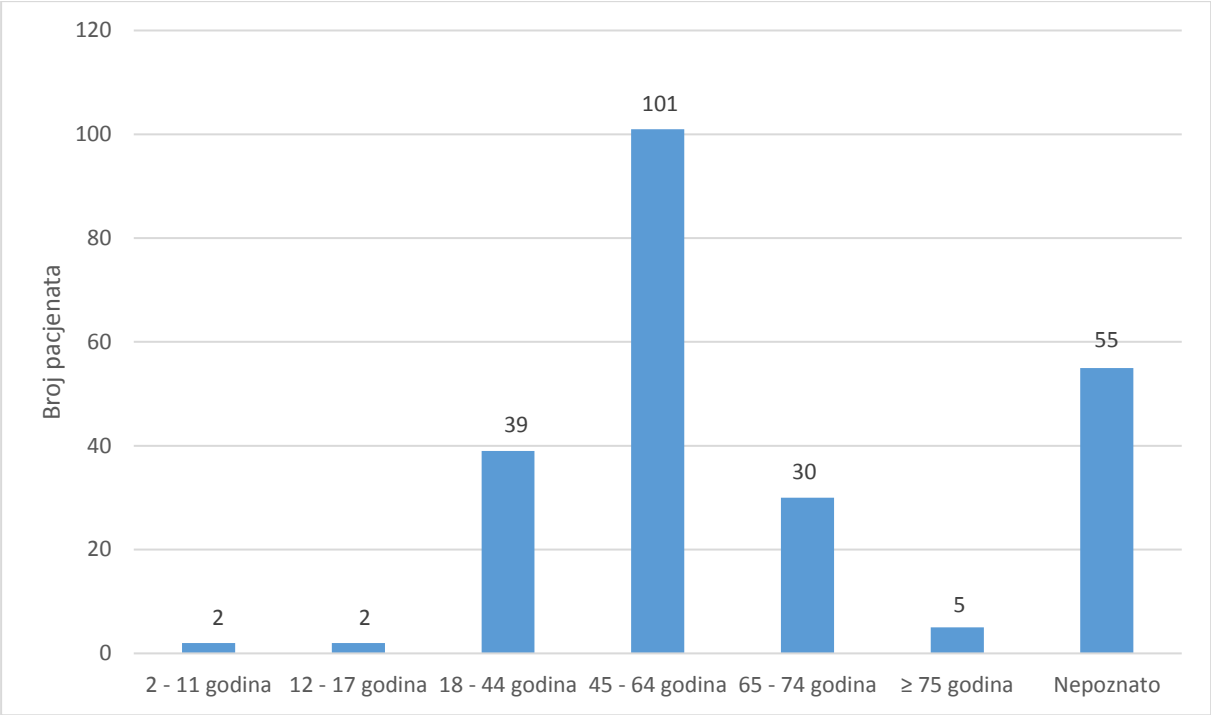
prijave nije poznat spol osobe kod koje je primijećena sumnja na nuspojavu. Na slici 7 je prikazani su postotci prijava obzirom na spol.



Slika 7 Prikaz prijava sumnji na nuspojavu prema spolu u postotcima

4.1.3. Prijava sumnji na nuspojavu obzirom na dob

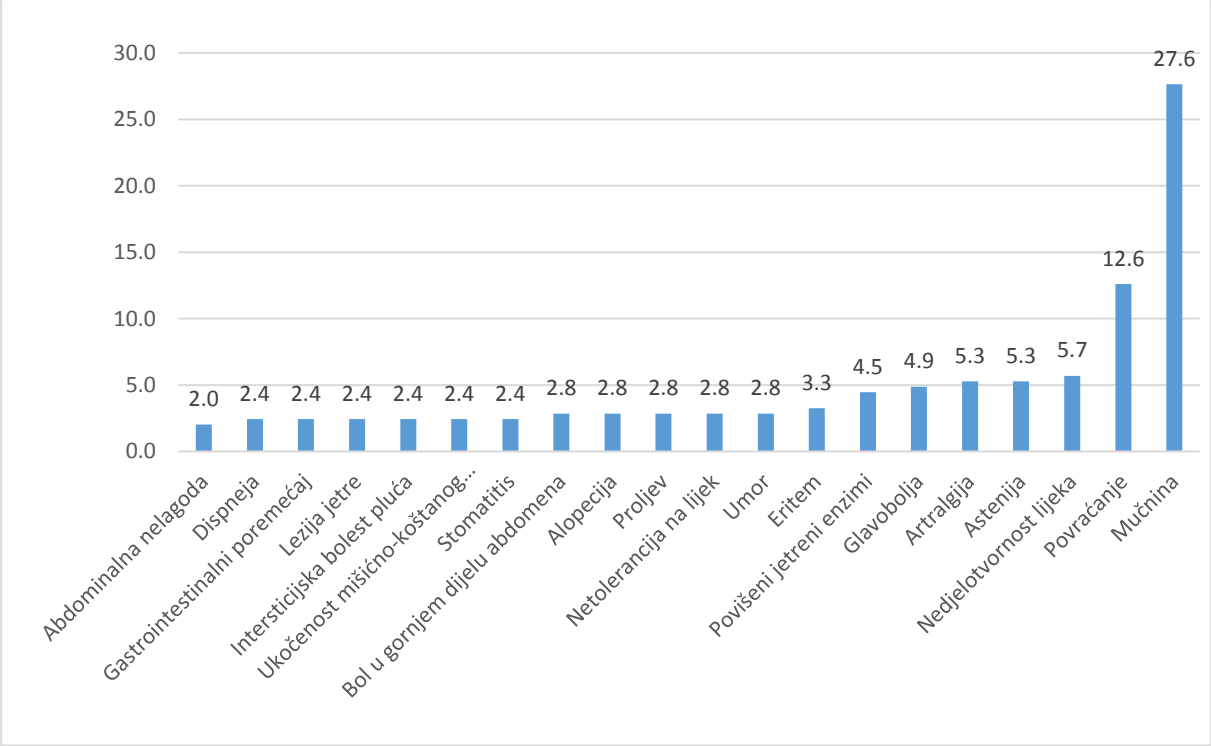
Obzirom na dob najveći broj prijava sumnji na nuspojavu prijavljen je u dobi od četrdeset pet od šezdeset četiri godine, sto jedna prijava sumnji na nuspojavu. Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave bio je u dobnoj skupini osoba između dvije i jedanaest i dvanaest od sedamnaest godina, dvije prijave sumnji na nuspojave u svakoj od tih skupina. Kod osoba između osamnaest i četrdeset godina prijavljeno je trideset devet prijava sumnji na nuspojavu, a kod osoba dobne skupine šezdeset devet do sedamdeset četiri godine zabilježeno je trideset prijava sumnji na nuspojavu. U osoba starijih od sedamdeset pet godina zabilježeno je pet prijava sumnji na nuspojavu, a kod pedeset pet prijava sumnji na nuspojavu dob osobe nije bila poznata. Na slici osam prikazana je raspodjela prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama pacijenata.



Slika 8 Prijava sumnji na nuspojavu MTX-a HALMED-u obzirom na dob

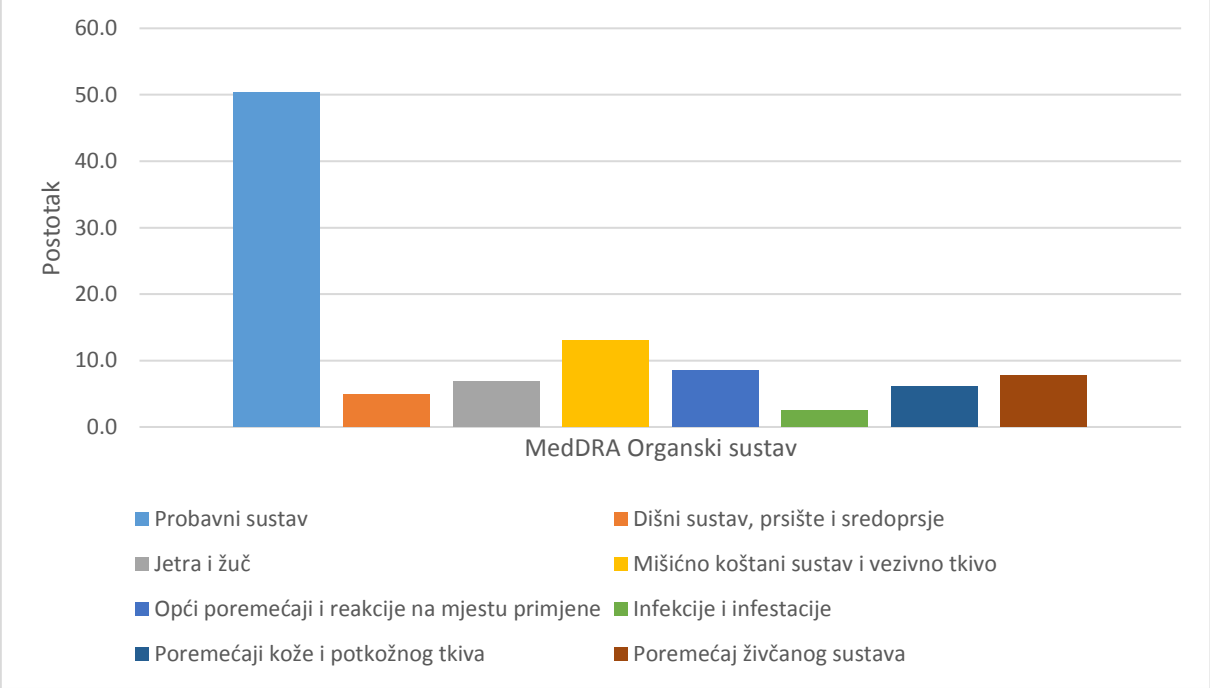
4.1.4. Pregled najčešće prijavljenih prijava sumnji na nuspojave HALMED-u

Sve prijavljene nuspojave su svedene na takozvane ranije spominjane preporučene termine (PT) radi lakšeg i preciznijeg uspoređivanja s EudraVigilance bazom. Na slici 9 možemo vidjeti prikaz nuspojava od najmanje učestale do najučestalije.



Slika 9. Prikaz nuspojava MTX-a HALMED-u u postotcima. Nuspojave su navedene na razini PT

Tako se može vidjeti da je HALMED-u najčešće prijavljivana nuspojava mučnina s udjelom od 27,6 posto. Osim najčešće prijavljivane nuspojave – mučnine, u poremećaje gastrointestinalnog sustava možemo ubrojiti i drugu najčešće prijavljivanu nuspojavu povraćanje, koja je zastupljena s 12,6 posto, proljev s 2,8 posto, abdominalnu nelagodu s 2,0 posto, abdominalnu bol s 2,8 posto i 2,4 posto ostalih gastrointestinalnih poremećaja. Iz navedenog možemo vidjeti da su 50,4 posto nuspojava MTX-a prijavljenih HALMED-u zapravo nuspojave na razini gastrointestinalnog trakta što je prikazano na slici 10 zajedno s udjelima po ostalim organskim sustavima prema MedDRA

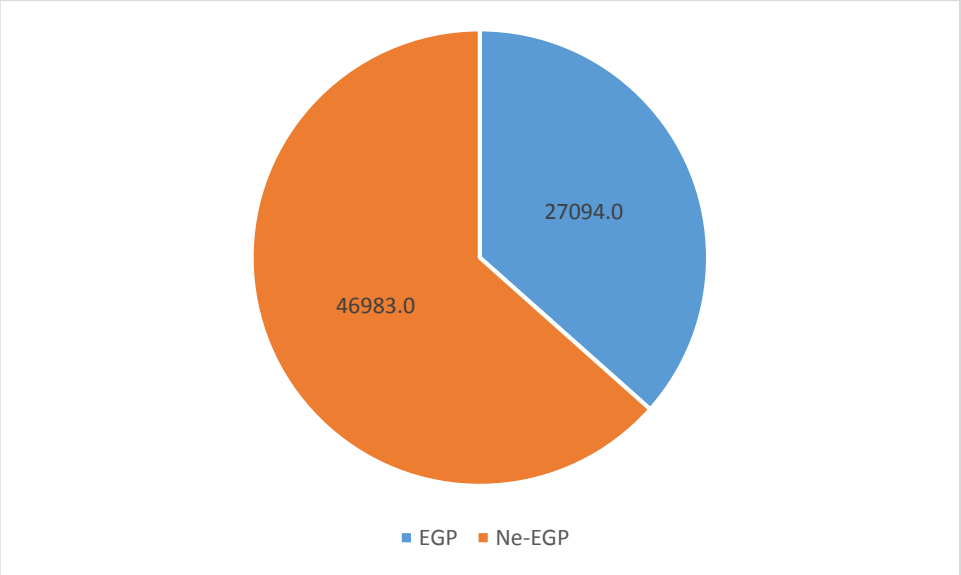


Slika 10 Grafički prikaz udjela nuspojava na razini SOC prema MedDRA klasifikaciji

Drugi najzastupljeniji organski sustav na koji su prijavljene sumnje na nuspojave je mišićno koštani sustav s 13 posto zastupljenosti, a u njega se ubrajaju artralgija sa zastupljenosti od 5,3 posto, astenija jednakom zastupljenosti od 5,3 posto i ukočenost mišićnog sustava s 2,4 posto ukupnih nuspojava. Iduća skupina najzastupljenijih nuspojava su jetreno-žučne 6,9 posto, a tu se ubrajaju lezije jetre 2,4 posto i povećanje razine jetrenih enzima s ukupno 4,5 posto zastupljenosti u sumnjama na nuspojavu. Sve do sad navedene nuspojave su očekivane nuspojave obzirom na mehanizme djelovanja MTX-a. Umor se prema smjernicama MedDRA ubraja u skupinu „Poremećaji živčanog sustava“ s 2,8 posto nuspojava, a u ovu SOC skupinu ubrajamo i glavobolju s 4,9 posto ukupnih nuspojava.

4.2. Usporedba sumnji na nuspojave prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz baze EudraVigilance

Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave MTX-a u bazi EudraVigilance prešao je 74 tisuće u listopadu 2019. godine u usporedbi s ukupno 234 sumnje na nuspojave prijavljeno HALMED-u. Od 74 tisuće prijava sumnji na nuspojavu koje su prijavljene, njih 36,6 posto ih je prijavljeno s područja Europskog gospodarstvenog područja. Broj prijavljenih nuspojava na području EGP naspram broja koji je prijavljen izvan EGP prikazan je na *slici 11*.

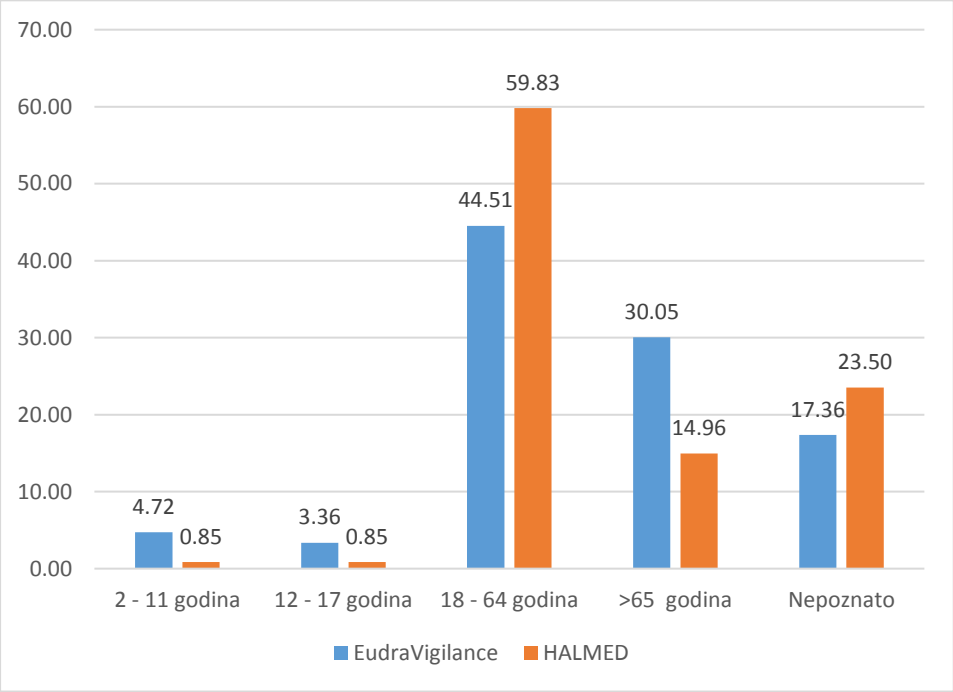


Slika 11 Geografsko podrijetlo nuspojava MTX-a u EudraVigilance bazi

Obzirom na razliku u količini prijava sumnji na nuspojavu neće se uspoređivati razlika u prijavi kroz godine nego će biti uspoređene nuspojave prema spolu prijavitelja, dobi prijavitelja i vrsti nuspojave.

4.2.1. Usporedba sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz baze Eudravigilance obzirom na dob

Obzirom da HALMED-u nije prijavljena ni jedna nuspojava za djecu mlađu od dvije godine uspoređivati ćemo samo dobne grupe koje su dostupne iz oba izvora.



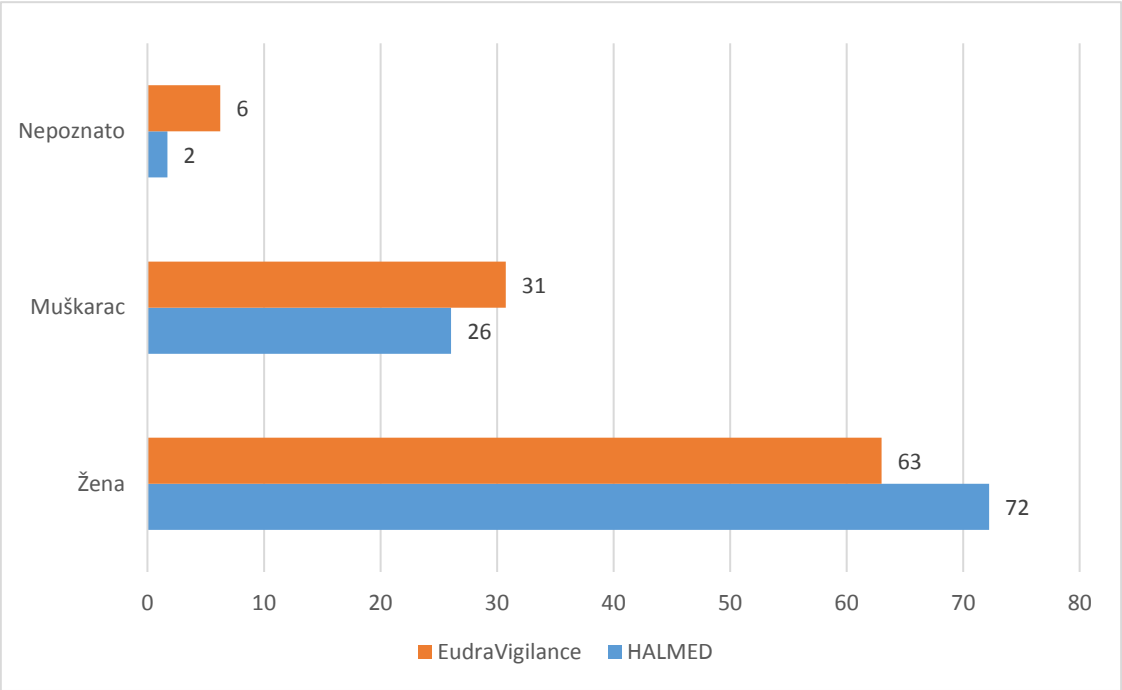
Slika 12 Usporedba udjela različitih dobnih skupina u ukupno prijavljenim nuspojavama HALMEDU-u i baze Eudravigilance

Jasno je vidljivo iz slikovnog prikaza da je udio prijava sumnji na nuspojavu kod djece i adolescenata višestruko veći u bazi EudraVigilance, nego što ih je zaprimio HALMED. Za razliku od toga 15,32 posto je veći udio zabilježenih prijava kod osoba između osamnaest i šezdeset četiri godine HALMED-u nego što je u bazi EudraVigilance. Kod populacije starije od šezdeset pet godina prijavljeno je udjelom 15,11 posto više nuspojava u bazi EudraVigilance nego što ih je prijavljeno HALMED-u.

4.2.2. Usporedba prijava sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s prijavama iz Eudravigilance obzirom na spol

Od ukupnog broja HALMED-u prijavljenih prijava, 72 posto ih je kod osoba ženskog spola. Jednako tako u bazi EudraVigilance najveći udio prijava je kod osoba ženskog roda, ukupno 63 posto iz čega možemo vidjeti da su HALMED-u većim udjelom prijavljene nuspojave kod ženskog spola. Sukladno tome u EudraVigilance je veći udio prijava prijavljen kod osoba muškog spola, 31 posto u odnosu na HALMED s 26 posto. U bazi EudraVigilance je veći udio prijava sumnji na nuspojave kod osoba nepoznatog spola, 6 posto u odnosu na udio

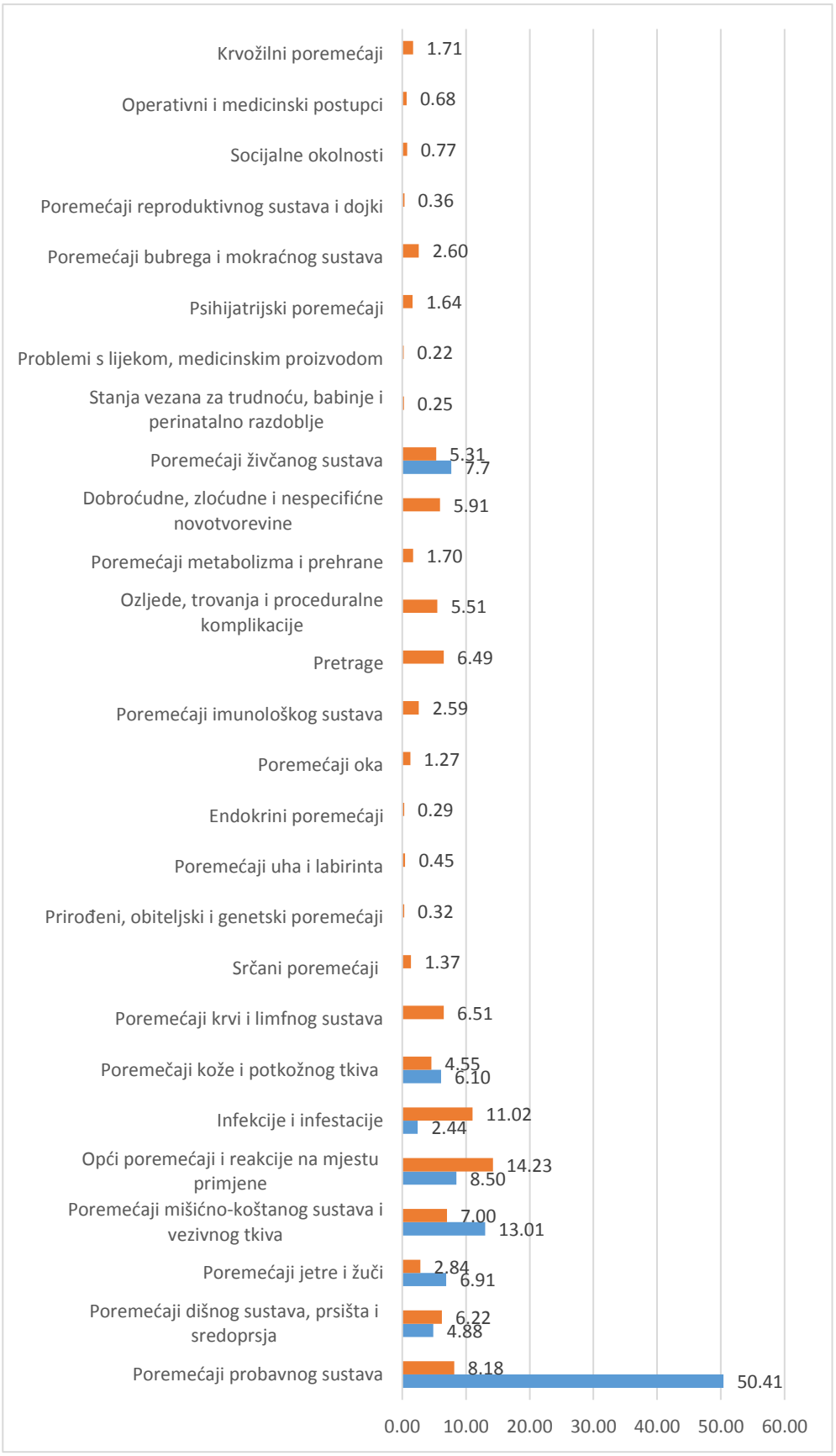
prijava sumnji na nuspojavu prijavljene HALMED-u gdje je udio osoba nepoznatog spola samo 2 posto. Opisani podatci sistematično su prikazani na *slici 13.*



Slika 13 Usporedba sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz Eudravigilance obzirom na spol

4.2.3. Usporedba prijava sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u s nuspojavama iz Eudravigilance na razini MedDRA Organskih sustava

Ranije prikazane prijave sumnji na nuspojave MTX-a pokazuju da su HALMED-u najviše prijavljivane sumnje na nuspojavu s učinkom na probavni sustav s 50,41 posto ukupno prijava sumnji na nuspojave S druge strane HALMED-u su dostavljene prijave sumnji na nuspojave MTX-a na ukupno 7 organskih sustava prema MedDRA-i od ukupno 27 postojećih. Usporedba udjela nuspojava na razini MedDRA organskih sustava prikazana je na *slici 14.* Jasno je vidljivo da je u EudraVigilance bazi s 14,2 posto najveći udio nuspojava iz skupine „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“, dok su nuspojave s učinkom na probavni sustav zastupljene s 8,18 posto tek na trećem mjestu prema učestalosti unutar EudraVigilance baze.



Slika 14 Usporedba udjela nuspojava prema MedDRA Organskim sustavima između sumnji na nuspojavu prijavljenih HALMED-u i Nuspojava iz EudraVigilance baze. Plavom bojom označeni su podatci iz HALMED-ove baze podataka, a narančastom podatci iz EudraVigilance

4.3. Usporedba nuspojava MTX-a zabilježenih u EudraVigilance bazi s onima navedenim u SmPC-u

Usporedbu nuspojava MTX-a zabilježenih u EU bazi s nuspojavama navedenim u SmPC-u vršiti će se na razini organskih sustava prema MedDRA pa prema SOC razini. U *Tablici 2* sustavno su prikazane sve nuspojave navedene u SmPC-u, a prvom stupcu prikazano je koji udio nuspojava iznose one prijavljivane taj organski sustav. Primijetimo kako u SmPC-u nisu navedeni svi organski sustavi na koje su zapravo prijavljivane nuspojave. U *tablici 1* prikazani su svi organski sustavi prema MedDRA na koje u SmPC-u nisu zabilježene nuspojave.

Tablica 1 Organski sustavi na koje nisu navedene nuspojave u SmPC-u metotreksata

Organski sustavi prema MedDRA	Udio od ukupno zabilježenih nuspojava (%)
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0,32
Poremećaji uha i labirinta	0,45
Poremećaji imunološkog sustava	2,59
Poremećaji metabolizma i prehrane	1,70

Vidljivo je da svi organski sustavi na koje su u EudraVigilance zabilježene nuspojave a nisu u SmPC-u imaju odio u ukupnim nuspojavama najviše 2,59 posto dok svi zajedno iznose 5,06 posto ukupno zabilježenih nuspojava u EudraVigilance

Tablica 2 Prikaz nuspojava prema učestalosti podijeljeni prema MedDRA organskim sustavima. Postotak naznačen ispod svakog organskog sustava jest udio ukupno zabilježenih prijava na nuspojavu iz baze EudraVigilance.

Organski sustav prema MedDRA: (udio prijavljenih sumnji na nuspojavu koja djeluje na taj organski sustav):	**Specifične nuspojave navedene u SmPC-u na razini PT:**				
	Često (≥ 1/100, <1/10)	Manje često (≥ 1/1000, <1/100)	Rijetko (≥ 1/10000, <1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10000)	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije: (11,02%)	Infekcije	Oportunističke infekcije	Herpes zoster, sepsa		Sepsa sa smrtnim ishodom
Dobroćudne, zloćudne i nespecifične novo tvorevine (5,91%)		Limfomi-može biti reverzibilno			
Poremećaji krvi i limfnog sustava: (6.51%)	Leukopenija	Depresija koštane srži, trombocitopenija, anemija		Hipogamaglobulinemija, limfoproliferativni poremećaji	Pancitopenija, eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava (2,59%)		Reakcije anafilaktičkog tipa			
Endokrini poremećaji (0,29%)			Diabetes melitus		
Psihijatrijski poremećaji (1,64%)			Depresija, konfuza		
Poremećaji živčanog sustava (5,31%)	Glavobolja, omaglica, umor, parestezija ekstremiteta		Hemipareza	Iritacija dizartrija, afazija, letargija	
Poremećaji oka (1,27%)				Konjuktivitis, zamućeni vid	

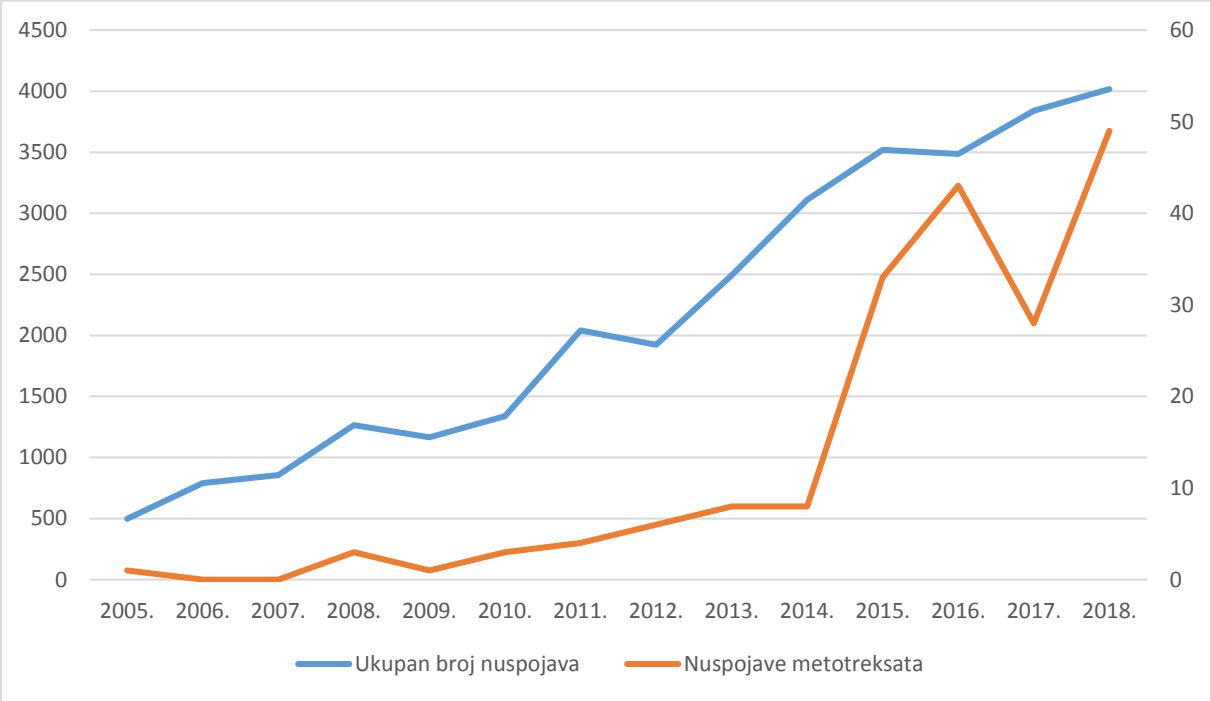
Srčani poremećaji (1,37%)				Perikardijalni izljev, perikarditis	
Krvožilni poremećaji (1,71%)		Krvarenje iz nosa	Hipotenzija, tromboembolija	Vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (6,22%)		Pneumonitis, intersticijski pneumonitis, intersticijska fibroza	Dispneja, faringitis	Pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis carinii,* kronična intersticijska opstruktivna bolest pluća, pleuritis, suhi kašalj	Alveolitis, plućna alveolarna hemoragija
Poremećaji probavnog sustava (8,18%)	Stomatitis, anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev		Gingivitis, ulceracije i krvarenja u probavnom sustavu, enteritis	Hematemeza	
Poremećaji jetre i žuči (2,84%)	Povećanje koncentracije transaminata		Hepatotoksičnost, petiportalna fibroza, ciroza jetre, akutni hepatitits		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva (4,55%)	Eritematozni osip, alopecija	Svrbež, Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	Fotoosjetljivost, akne, depigmentacija, urtikarija, multiformni eritem, bolna oštećenja do psorijatičke lezije, ulceracija kože	Teleangiektazija, furunkuloze, ekhimoze	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (7,00%)			Osteoporoza, atralgija, mijalgija,povećani reumatoni čvorići		Osteonekroza čeljusti (kao posljedica limfoproliferativnih poremećaja)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (2,60%)		Insuficijencija bubrega, nefropatija		Dizurija, azotemija, cistitis, hematurija	

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje (0,25%)					Pobačaj, oštećenja fetusa
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki (0,36%)		Vaginalne ulceracije	Smanjeni libido, impotencija, poremećaji menstruacije	Stvaranje defektnih oocita ili spermija, prolazna oligospermija, neplodnost, vaginalno krvarenje, ginekomastija	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (5,51%)				Povišen rizik od toksičnih reakcija (nekroza mekog tkiva, osteonekroza) tijekom radioterapije, stanje psorijatičnih lezija može se pogoršati zbog istodobne izloženosti metotreksatu i ultraljubičastom zračenju.	

5. RASPRAVA

5.1 Analiza prikazanih rezultata

U 2018. godini u HALMED-u je prijavljeno sveukupno 4017 prijava sumnji na nuspojavu. Broj ukupno prijavljenih prijava sumnji na nuspojave u odnosu na 2017. godinu porastao je za 4,6 posto, a u odnosu na 2005. godinu od kad su prvo dostupni podatci, broj prijava je veći za 87,6 posto. Obzirom da je ukupan broj prijava porastao tako značajno to se može dovesti u korelaciju s povećanjem broja prijava MTX-a.



Slika 15 Prikaz rasta ukupnog broja prijavljenih nuspojava (plavo) u usporedbi s rastom broja prijavljenih nuspojava metotreksata

Osim ukupnog broja korisno je sagledati i udio prijava sumnji na nuspojave metotreksata u ukupnom broju nuspojava prijavljenih HALMED-u. Najveći udio sumnji na nuspojava MTX-a bio je 2016. godine kada je iznosio 1,23 posto, a udijeli kroz ostale godine prikazani su u tablici četiri. Ukupan broj lijekova na koje je prijavljena nuspojava u 2018. godini je 4956 i veći je od broja ukupno prijavljenih nuspojava obzirom da jedna sumnja na nuspojavu može biti prijavljena na više lijekova. Obzirom na navedeni broj lijekova, 1,22 posto od ukupno prijavljenih sumnji na nuspojavu lijeka je značajan broj. Udio sumnji na nuspojavu metotreksata u ukupnom broju nuspojava tokom godina prikazan je u *Tablici 3*. Obzirom da je MTX tek 1988. odobren za liječenje RA moguće je da je relativno mali broj nuspojava povezan s tada relativno malim ukupnim brojem primijenjenih doza.(37)

Tablica 3 U tablici prikazan je udio spontanih prijava sumnji na nuspojave MTX-a u odnosu na ukupan broj spontanih prijava sumnji na nuspojave na lijekove u Republici Hrvatskoj

Godina	Udio prijava (%)
2005	0,20
2006	0,00
2007	0,00
2008	0,24
2009	0,09
2010	0,22
2011	0,20
2012	0,31
2013	0,32
2014	0,26
2015	0,94
2016	1,23
2017	0,73
2018	1,22

Osim rastućeg broja prijava sumnji na nuspojave MTX-a zanimljivo je primijetiti da u EudraVigilance bazi nuspojava pa tako i HALMED-u je prijavljen značajno veći broj prijava sumnji na nuspojave kod osoba ženskog spola nego kod osoba muškog spola. U studiji objavljenoj 2009. u „Arthritis research and Therapy“ pokazalo se kohortnim istraživanjem na više od 6000 ispitanika u 25 zemalja kako se MTX koristi u jednakim udjelima kod ženskog i muškog broja ispitanika.(38) No faktor iz kojeg bi mogla proizlaziti razlika u udjelu nuspojava prema spolu jest broj remisija nakon dvije godine koji je, prema istraživanju iz 2006. objavljenom u časopisu „Annals of rheumatic dieses”, statistički značajno manji u osoba ženskog nego u osoba muškog spola.

MTX kao DMARD namijenjen je za korištenje kod ranih faza pojave RA i kao takav ima bolji učinak na ukupno poboljšanje kliničke slike kod pacijenta ako se počne koristiti što ranije nakon potvrde dijagnoze iste bolesti.(39) Poveznica između korištenja MTX-a u ranim fazama RA i broju prijavljenih sumnji na nuspojavu je vidljiva iz toga što je čak 101 od ukupno 234 nuspojave prijavljene HALMED-u prijavljena kod dobne skupine između 45 i 64 godine. Ako isključimo 55 prijavljenih prijava sumnji na nuspojavu kod kojih nije poznata dob osobe kod koje se pojavila nuspojava vidljivo je da je ukupno 56 posto HALMED-u prijavljenih prijava kod osoba u dobi između 45 i 64 godine. U EudraVigilance bazi može se uočiti isti trend iako su dobne skupine drugačije postavljene. Najveći udio prijava prijavljen je u dobnoj skupini od 18 do 64 godine, ako ponovo isključimo one kod osoba nepoznate dobi možemo uočiti da

je 53% nuspojava prijavljeno u toj dobnoj skupini. Osim toga bitno je uočiti kako je ukupno u EudraVigilance zabilježen značajno veći udio prijava kod osoba starijih od 65 godina nego što ih je prijavljeno HALMED-u.

Nuspojave kako svih lijekova tako i MTX-a ovise o načinu primjene lijeka. Tako se supkutanom primjenom kao nuspojava očekuje eritem, a na reprezentativnom uzorku 2014. provedeno je istraživanje gdje se pokazalo da se eritem pojavio kod 7,7 posto ispitanika.(40) No radi jednostavnosti kao prva opcija primjene preporuča se uzimati MTX oralno u dozi od 15 mg tjedno i povećavati za 5 miligrama mjesečno do 25-30 mg/tjedan ili do najveće podnošljive doze. Tek ukoliko se potrebna doza MTX-a ne podnosi oralno, kreće se sa supkutanom primjenom lijeka.(41) Ovisno o dozi pojavljuju se očekivane nuspojave odnosno nuspojave tipa A pa se tako kod primjene MTX-a u onkološke svrhe pojavljuje više takvih nuspojava, u antireumatske svrhe metotreksat se primjenjuje jednom tjedno i nuspojave tokom takve upotrebe mogu se smanjiti primjenom folata.(42) Obzirom da kod protuupalnog djelovanja MTX-a nije bitan mehanizam djelovanje preko antagonizma folne kiseline neće se smanjiti terapijski učinak. Bitno je naglasiti da se folna kiselina uzima svaki dan osim na dan uzimanja MTX-a.(43) Nadalje je bitno naglasiti da se dodatno proučava farmakokinetika MTX-a i neprestano radi na razvoju efektivnih testova koji bi uz podatke prikupljene iz anamneze u procjenu učinkovitosti uključili i farmakogenetske faktore poput prisutnosti određenih polimorfizama gena iz folatnog puta.(44) Spomenuti model pokazao se učinkovitim, no test još nije zaživio u praksi obzirom da je istraživanje objavljeno u srpnju 2018.

5.2 Sigurnosna pitanja povezana s metotreksatom

Sigurnosni problemi vezani uz lijekove prijavljuju se od strane nacionalnih agencija „Povjerenstvu za ocjenu rizika na području farmakovigilancije“ (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) koje je odgovorno za procjenu i prihvaćanje preporuka. Zatim se preporuke PRAC-a šalju Povjerenstvu za humane lijekove (engl. The Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP), koje je odgovorno za pitanja koja se odnose na lijekove za liječenje ljudi, koje zatim usvaja konačno mišljenje pri EMA-i. Mišljenje CHMP-a prosljeđuje se Europskoj komisiji na usvajanje pravno obvezujuće odluke za zemlje EU-a. Kao jedan od sigurnosnih problema s primjenom MTX-a treba naglasiti pogrešno doziranje kod upalnih bolesti gdje se događa da pacijenti uzmu lijek svaki dan umjesto, prema informacijama o lijeku, jednom tjedno. Posljedično, pacijenti primaju previše lijeka, što je u određenim slučajevima imalo ozbiljne posljedice. Pažnju na doziranje MTX-a kod upalnih bolesti skrenuo je HALMED već 2009. godine pismom liječnicima u kojem se traži dodatan oprez prilikom

izdavanja i primjenjivanja MTX-a oralno.(45) Do 2012. godine HALMED-u je prijavljen jedan slučaj pogrešnog doziranja MTX-a koje je tjednu dozu uzimala svakodnevno, a u siječnju iste godine Radna skupina za farmakovigilanciju pri EMA-i je donijela preporuku o uvrštenju informacije o riziku od predoziranja zbog dnevne primjene tjedne doze u sažetke opisa svojstava lijeka i upute o lijeku svih lijekova koji sadrže metotreksat registriranih u zemljama Europske unije.(46) Do 2018. godine došlo je do još nekih promjena kao što je posebno označen tekst na kutiji lijeka kojim se upozorava na režim doziranja. Unatoč tome pogreške u doziranju se još uvijek često događaju, često i s ozbiljnim posljedicama. Ponukana time Španjolska agencija za lijekove prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ. zahtijevala da se istraže razlozi zbog kojih se pogreške doziranja i dalje događaju, te da se sukladno provedenoj ocjeni implementiraju odgovarajuće mjere za njihovo sprječavanje. Sukladno tome PRAC je pri EMA-i započeo ocjenu pogrešaka pri doziranju lijekova koji sadrže MTX.(47) Na sjednici PRAC-a u srpnju 2019. godine preporučene su nove mjere kako bi se izbjegle pogreške u doziranju MTX-a. U nove mjere je uključeno ograničenje propisivanja lijeka, uvrštavanje vidljivih upozorenja na pakiranje lijeka i distribucija edukacijskih materijala zdravstvenim radnicima i bolesnicima. Dodatno, kako bi se olakšalo praćenje pravilne primjene lijeka jednom tjedno, tablete metotreksata će biti dostupne u blister pakiranju umjesto u spremnicima za tablete ili u bočicama.(48)

Najnovije sigurnosno pitanje povezano s MTX-om je sumnja na njegovo uzrokovanje plućnog alveolarnog krvarenja. PRAC je razmotrio signal koji se pojavio na navedenu indikaciju i 11. siječnja 2018. donio odluku o dopuni SmPC-a i uputa o lijeku za sve lijekove koji sadrže MTX, a imaju ne-onkološke, onkološke ili onkološke i ne-onkološke indikacije. U SmPC-u je potrebno dodati u dijelu 4.4.-„Posebna upozorenja i mjere opreza“, tvrdnju koja govori o tome kako su prijavljena česta plućna alveolarna krvarenja i da se svaka sumnja na plućno krvarenje mora istražiti kako bi se potvrdila dijagnoza. Kao što je ranije vidljivo iz *tablice 2* za plućno krvarenje nije poznata učestalost i smješteno je u SmPC-u kao nuspojava s nepoznatom učestalosti. U uputi u lijeku dodana je rečenica kojom se upozorava pacijente na mogućnost da zbog uzimanja MTX-a dođe do plućnog krvarenja i da se, ako ga primijete hitno jave liječniku. Uz to, u uputu je dodano u nuspojave ispljuvavanje ili iskašljavanje krvi..(49)

Od 2015. PRAC je razmatrao osim navedenog još 6 signala vezanih uz MTX no samo u ovom zadnjem razmatranju uveo je promijene u SmPC i uputu o lijeku (eng. *Patient Information Leaflet* PIL).

6. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu napravljena je analiza spontanih prijava sumnji na nuspojave MTX-a iz baze Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske i baze EudraVigilance. Dovedene su u korelaciju spontane prijave nuspojave MTX-a s nuspojavama navedenim u SmPC-u i PIL-u. Na temelju provedenih analiza, istraživanja baza nuspojava i statističke obrade podataka može se zaključiti slijedeće:

- Iz godine u godinu sve je veći broj spontanih prijava sumnji na nuspojave MTX-a kako HALMED-u tako i u bazi EudraVigilance
- Nuspojave zabilježene u EudraVigilance bazi odgovaraju udjelom i vrstom onima navedenim u SmPC-u
- Obzirom na široki raspon doziranja kod različitih indikacija povećava se vjerojatnost za pogrešno doziranje. Pokrenute su sigurnosne mjere za sprječavanje takvih događaja te se uz obrazovanje pacijenata i zdravstvenog kadra očekuje smanjenje broja takvih događaja.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je pregledati nuspojave na MTX koje su prijavljene HALMED-u i usporediti ih s nuspojavama u bazi EudraVigilance i naknadno usporediti njihovu pojavnost u bazama s pojavnosti navedenoj u SmPC-u. Isto tako u ovom radu razmotrena su neka od sigurnosnih pitanja povezana s MTX-om.

Materijali i metode: Nuspojave su analizirane s obzirom da spol i dob pacijenta, pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Analiziran je i ukupan broj prijava sumnji na nuspojavu MTX-a Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske kroz godine od 1993 do 2018**.**Uspoređivan je udio nuspojava prema spolu, prema dobi i prema SOC razini klasifikacije organskih sustava prema MedDRA.

Rezultati: Prva zabilježena prijava sumnji na nuspojavu MTX-a u Hrvatskoj bila je 1993.godine, a do 2018 je sveukupno zabilježeno 217 prijava sumnji na nuspojavu. Ud ukupnih prijava na sumnju nuspojave MTX-a HALMED-u 72 posto ih je kod ženskog spola, a u EudraVigilance je isto najveći udio prijava kod osoba ženskog spola-63 posto. Nuspojave na probavni sustav su najčešće u HALMED-ovoj bazi s 50.4 posto dok je u EudraVigilance bazi nuspojava najviše nuspojava iz skupine „opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“. Najveći broj prijava je u HALMED-ovoj bazi podataka je kod osoba između 18 i 64 godine, 59,8 posto. Najveći udio nuspojava zabilježenih u EudraVigilance bazi nuspojava je kod iste skupine pacijenata, ali je u EudraVigilance 15,1 posto više nuspojava zabilježeno kod osoba starijih od 65 godina. Nuspojave koje su navedene u SmPC-u odgovaraju učestalošću i pripadnosti organskim sustavima onima koje su zabilježene u EudraVigilance bazi nuspojava. Do 2019. je od strane PRAC-a obrađeno 7 sigurnosnih pitanja povezanih s MTX-om od kojih je jedno rezultiralo dopunom SmPC-a u vezi pojavnosti plućnog alveolarnog krvarenja.

Zaključci: Iz godine u godinu sve je veći broj spontanih prijava sumnji na nuspojave MTX-a kako HALMED-u tako i u bazi EudraVigilance. Nuspojave zabilježene u EudraVigilance bazi odgovaraju udjelom i vrstom onima navedenim u SmPC-u. Obzirom na široki raspon doziranja kod različitih indikacija povećava se vjerojatnost za pogrešno doziranje. Pokrenute su sigurnosne mjere za sprječavanje takvih događaja te se uz obrazovanje pacijenata i zdravstvenog kadra očekuje smanjenje broja takvih događaja.

8.SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to review side effects on MTX reported to HALMED and compare them with side effects in the EudraVigilance database and to find a comparison of their occurrence with the occurrences in the SmPC. Also, this paper discusses some of the security issues with MTX.

Materials and methods: Adverse reactions were analyzed by gender and patient age, categorization of adverse effects according to the MedDRA organ system classification. The total number of suspected adverse reactions to the MTX side effects of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medicinal Products through the years 1993 to 2018 was analyzed.

Results: The first reported suspected adverse reaction of MTX in Croatia was in 1993, and by 2018, a total of 217 suspected adverse reaction reports were recorded. Overall, 72 percent of MTX side effects were reported by HALMED in women, and EudraVigilance had the highest reported rate in women by 63 percent. The most common side effects reported to HALMED's database were ones affecting the digestive system with 50.4 percent, while in EudraVigilance, the most adverse reactions were categorized as "general disorders and reactions at the site of application". The largest number of applications in HALMEDs database include those in people between 18 and 64 years of age, 59.8 percent. The highest proportion of adverse reactions observed in EudraVigilance was in the same age group, but also in EudraVigilance, 15.1 percent more adverse reactions were observed in persons 65 years and older. Adverse reactions listed in the SmPC are appropriate by the frequency and affiliation to organ systems recorded in the EudraVigilance Adverse Reaction Database. By 2019, 7 safety issues related to MTX have been addressed by PRAC, one of which resulted in an addition to the SmPC regarding the appearance of pulmonary alveolar hemorrhage.

Conclusions: From year to year, there is an increasing number of spontaneous reports of suspected side effects of MTX to both HALMED and the EudraVigilance database. The side effects noted in EudraVigilance correspond to the respective proportions and types mentioned in the SmPC. Due to a wide dosage range for different indications there is an increase in the likelihood of misdosing. Safety measures have been put in place to prevent such events and the education of patients and medical professionals should reduce the number of such events.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Lovro Gunek

Datum rođenja: 26.10.1995.

Mjesto rođenja: Varaždin

Adresa stanovanja: Ulica hrvatskih pavlina 76a, Lepoglava

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: l.gunek10@gmail.com

ŠKOLOVANJE

2014. – 2019. Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2010. – 2014. Medicinska škola Varaždin, Farmaceutski tehničar

2002. – 2010. Osnovna škola Ante Starčevića, Lepoglava

RADNO ISKUSTVO

25.2.2019. – 31.08.2019. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „Dobri“

01.2018. – 11.2019. Promotor Solgar proizvoda, Salvus

06.2018. – 07.2018. Promotor Bepanthen proizvoda, Bayer

POSEBNE VJEŠTINE

Strani jezici: engleski – izvrsno, njemački – osnovno

Rad na računalu: MS Office, Eskulap 2000

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1 Farber s. Diamond LK, Mercer RD (1948) Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). N Engl J Med 238:707-793

2 Li MC, Hertz R, Spencer DB (1956) Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. Proc Soc Exp Biol Med 93: 361-366

3 Gubner R, August S, Ginsberg V, Goudsmit EM, Martin JK, Luthra MG, et al. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci. 1951 Feb 16;221(2):176-82.

4 Mcdonald CJ (1997) Hyperproliferative skin diseaases In: CJ McDonald (ed): Immunomodulartory and CytotoxieAgents in Dermatology. Marcel Dekker, Inc., NY, 267-282

5 Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double-blind study on 21 patients. JAMA. 1964;189:743–7

6 Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. Am J Med 1983;75:69–73.

7. Braun J, Goudsmit EM, Martin JK, Luthra MG, Wells MA, Watts RP, et al. Methotrexate: optimizing the efficacy in rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011 Jun 16;3(3):151-8.

8 Gorlick R, Goker E, Trippett T, Waltham M, Banerjee D, Bertino JR (1996) Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. N Engl J Med 335: 1041-1048

9 Cronstein i Bertino, Methotrexate, Basel/Switzerland 2000 Richar Gorlick Methotrexate, its mechanism of action in malignant disease and mechanisms of resistance by malignant cells str.

10 Spinella MJ, Brigle KE, Sierra EE, Goldman ID. Distinguishing between folate receptor-alpha-mediated transport and reduced folate carrier-mediated transport in L1210 leukemia cells. J Biol Chem. 1995 Apr 7;270(14):7842-9.

11 Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1189–96. DOI: 10.1093/rheumatology/keg323.

12 Brown P.M., Pratt A.G., Isaacs J.D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat. Rev. Rheumatol. 2016;12:731–742. doi: 10.1038/nrrheum.2016.175.

13 Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate—How does it really work? Nat. Rev. Rheumatol. 2010;6:175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5.

14 Edwin SL Chan and Bruce N Cronstein Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases Arthritis Res. 2002; 4(4): 266–273. doi: 10.1186/ar419

15Sperling RI1, Benincaso AI, Anderson RJ, Coblyn JS, Austen KF, Weinblatt ME Acute and chronic suppression of leukotriene B4 synthesis ex vivo in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis beginning treatment with methotrexate. Arthritis Rheum. 1992 Apr;35(4):376-84.

16 Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. Clin Immunol 2005;114:154‐63. DOI: 10.1016/j.clim.2004.09.001.

17 (Edwin SL Chan and Bruce N Cronstein Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases Arthritis Res. 2002; 4(4): 266–273. doi: 10.1186/ar419)

18 Morabito L, Montesinos MC, Schreibman DM, Balter L, Thompson LF, Resta R, Carlin G, Huie MA, Cronstein BN Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. J Clin Invest. 1998 Jan 15; 101(2):295-300.

19 Seitz M, Zwicker M, Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin 10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. J Rheumatol 2001;28:496–501.

20 Seitz M, Zwicker M, Wider B. Enhanced in vitro induced production of interleukin 10 by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to methotrexate treatment. J Rheumatol 2001;28:496–501

21 A. Santaballa, Y. García, A. Herrero i sur. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017) Clin Transl Oncol. 2018; 20(1): 38–46

22 W. Jonat , M. Kaufmann , W. Sauerbrei , R. Blamey , J. Cuzick , M. Namer. Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study Journal of Clinical Oncology 20, no. 24 (December 15, 2002) 4628-4635.

23 Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. Lupus. 2014 Mar;23(3):225-35. doi: 10.1177/0961203313519159.

24 Djurić Z, Šaranac L, Budić I, Pavlović V, Djordjević J. Therapeutic role of methotrexate in pediatric Crohn's disease. Bosn J Basic Med Sci. 2018 Aug 1;18(3):211-6.

25 Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, Puścińska E, Nowiński A, Czystowska M, et al. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. Pneumonol Alergol Pol. 2014;82(6):518-33.

26 Pawłowska J, Smoleńska Z, Daca A, Witkowski JM, Bryl E. Older age of rheumatoid arthritis onset is associated with higher activation status of peripheral blood CD4(+) T cells and disease activity. Clin Exp Immunol. 2011 Feb;163(2):157-64.

27 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):558-66.

28 Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2012 Oct;14(5):472-80.

29 Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan;68(1):1-26.

30 | Osnovni podaci i dokumenti | O HALMED-u .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [citirano 14 listopada 2019]. dostupno na: http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Osnovni-podaci-i-dokumenti/Profil/

31 Royer R. Side effects of drugs and pharmacovigilance. U: Clinical Pharmacology, McGraw-Hill, London, 2000, str. 65–74.

32 Van Bostel C. Drug benefits and risks. Amsterdam: IOS Press; 2008.(225-227)

33 Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode)(Internet) Ksaverska cesta 4 10 000 Zagreb, Farmakovigilancija (citirano 2019.10.04.) Farmakovigilancija/Prijava sumnje na nuspojavu http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/

34 Macolić Šarinić, V. Nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda. U: Igor Francetić i Željko Reiner . Farmakoterapijski priručnik. 6. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada, 2010

35 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.

36 Lista ozbiljnih nuspojava | Farmakovigilancija .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [citirano 28 October 2019]. dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/

37 Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013;124:16-25.

38 Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):R7.

39 Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?-MTX in the Treat-to-Target Strategy. J Clin Med. 2019 Apr 15;8(4):E515.

40 Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. J Clin Rheumatol. 2014 Aug;20(5):256-60.

41 Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1094-9.

42 Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31

43 Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?-MTX in the Treat-to-Target Strategy. J Clin Med. 2019 Apr 15;8(4):E515.

44 López-Rodríguez R, Ferreiro-Iglesias A, Lima A, Bernardes M, Pawlik A, Paradowska-Gorycka A, et al. Evaluation of a clinical pharmacogenetics model to predict methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics J. 2018 07;18(4):539-45.

45 Važne sigurnosne informacije vezane za doziranje MTX-a [Internet]. HALMED; 2019 [citirano 25 listopada 2019]. Dostupno na : http://www.almp.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/metotreksat.pdf

46 Važna sigurnosna informacija o riziku od predoziranja metotreksatom za oralnu primjenu - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. HALMED. 2012 [citirano 25 listopada

2019]. dostupno na: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2012/Vazna-sigurnosna-informacija-o-riziku-od-predoziranja-metotreksatom-za-oralnu-primjenu/625/

47 Započela ocjena medikacijskih pogrešaka u doziranju lijekova koji sadrže metotreksat - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. 2018 [citirano 25 listopada 2019]. Dostupno na: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Zapocela-ocjena-medikacijskih-pogresaka-u-doziranju-lijekova-koji-sadrze-metotreksat/1941/

48 Novosti sa sjednice PRAC-a iz srpnja 2019. godine - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED [Internet]. .: HALMED. 2019 [cited 25 October 2019]. Available from: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2019/Novosti-sa-sjednice-PRAC-a-iz-srpnja-2019-godine/2182/

49 PRAC recommendations on signals Adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting [Internet]. 1st ed. London: European Medicines Agency; 2018 [citirano 17 listopada 2019]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-8-11-january-2018-meeting_en.pdf