

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trexan, 2,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2,5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (42,0 mg w tabletki).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Żółte, okrągłe, wypukłe, niepowlekane, oznakowane M 2.5 z jednej strony, o średnicy 6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Łuszczyca.
- Chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuca, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości.
- Ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci. Ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci oponowych białaczek i chłoniaków. Chłoniak niezrębny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy. Chłoniak Burkitta.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

#### Łuszczyca

#### **Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Trexan (metotreksat)**

W leczeniu łuszczycy, Trexan (metotreksat) **należy przyjmować tylko raz na tydzień**. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Trexan (metotreksat) mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym zgonu. Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią tego punktu Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Lekarz przepisujący produkt powinien upewnić się, że pacjent lub jego opiekun będzie w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz na tydzień.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5–5,0 mg, aby nie dopuścić do niespodziewanych działań toksycznych. Jeżeli wyniki wykonanych po tygodniu

badan laboratoryjnych będą prawidłowe, można rozpocząć leczenie. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5–15 mg raz na tydzień. W razie potrzeby całkowitą dawkę tygodniową można zwiększyć do 25 mg. Następnie należy ją w jak największym stopniu zmniejszyć, zależnie od reakcji terapeutycznej, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu od 4 do 8 tygodni.

Stwierdzono, że uzupełnianie kwasu foliowego lub folinowego (w dawce 1–5 mg na dobę) prowadzi do zmniejszenia działań niepożądanych metotreksatu w leczeniu łuszczycy bez utraty skuteczności terapeutycznej.

#### Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych

##### Ważne ostrzeżenie:

W przypadku stosowania metotreksatu w leczeniu choroby nowotworowej należy dokładnie ustalić dawkę, w zależności od powierzchni ciała.

Zgłaszano przypadki zatrucia zakozonego zgonem po zastosowaniu nieprawidłowo wyliczonych dawek. Należy dokładnie poinformować fachowy personel medyczny oraz pacjentów o działaniu toksycznym metotreksatu.

Dawki pojedyncze nie większe niż 30 mg/m<sup>2</sup>, w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego.

#### Dzieci i młodzież

Leczenie powinno być zgodne z obecnie obowiązującymi protokołami terapeutycznymi dla dzieci.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Metotreksat należy stosować z bardzo dużą ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku; należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby i nerek oraz mniejszą rezerwę kwasu foliowego występującą w podeszłym wieku.

#### Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Metotreksat należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy skorygować dawkę w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
> 60	100%
30-59	50%
< 30	Nie wolno stosować metotreksatu

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Jeżeli w ogóle metotreksat zostanie podany pacjentom z istotną czynną lub przebytą chorobą wątroby, zwłaszcza spowodowaną alkoholem, należy go stosować z najwyższą ostrożnością. Jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl, stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów z trzecią objętością dystrybucji (wysięk w opłucnej, wodobrzusze)

Ponieważ u pacjentów z trzecią objętością dystrybucji okres półtrwania metotreksatu można być 4-krotnie dłuższy, konieczne może być zmniejszenie dawki lub, w niektórych przypadkach, odstawienie metotreksatu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- znaczna niewydolność wątroby,
- znaczna niewydolność nerek,
- istniejące wcześniej choroby układu krwiotwórczego, takie jak: hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość,
- nadużywanie alkoholu,

- ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia i zespół upośledzenia odporności,
- zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej i potwierdzona, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- karmienie piersią (patrz również punkt 4.6),
- nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w trakcie leczenia nie należy szczepić pacjentów żywymi szczepionkami.

Dodatkowo, we wskazaniach nieonkologicznych

- ciąża (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ostrzeżenia

Metotreksat powinien być podawany przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu chemioterapii z użyciem antymetabolitów.

W trakcie leczenia należy odpowiednio monitorować pacjentów tak, aby możliwe było wykrycie potencjalnych skutków toksycznych lub działań niepożądanych i ich ocena z minimalnym opóźnieniem.

Ścisłe monitorowanie pacjentów jest szczególnie wskazane po wcześniejszej radioterapii (zwłaszcza narządów miednicy), w przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radio- lub chemioterapii) albo pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, a także u osób w zaawansowanym wieku i u bardzo małych dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet śmiertelnych działań toksycznych lekarz prowadzący powinien szczegółowo poinformować pacjentów o ryzyku związanym z leczeniem (włącznie z określeniem wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności) i zalecanych środkach ostrożności. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedawkowania oraz o konieczności monitorowania objawów przedawkowania (w tym wykonywania badań laboratoryjnych w regularnych odstępach).

Dawki przekraczające 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Ze względu na wydłużenie czasu wydalania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i stosować u nich metotreksat wyłącznie w małych dawkach (patrz punkt 4.2).

Metotreksat należy stosować z największą ostrożnością, o ile w ogóle, u pacjentów z poważną chorobą wątroby, zwłaszcza gdy choroba jest lub była - związana z zażywaniem alkoholu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Jednoczesne podawanie hepatotoksycznych lub hematotoksycznych DMARD (leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, np. leflunomidu) nie jest zalecane.

Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych lub nawet objawów toksyczności prowadzących do zgonu, pacjent musi być w pełni poinformowany o ponoszonym ryzyku i musi znajdować się pod stałą obserwacją.

Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często połączone z eozynofilią, zgłaszane były wypadki zgonów. Typowe objawy obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy kaszel bez wydzieliny), ból w klatce piersiowej oraz gorączkę – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej wizyty kontrolnej. Należy poinformować pacjentów o ryzyku zapalenia

pęcherzyków płucnych i pouczyć ich o konieczności skontaktowania się z lekarzem natychmiast po wystąpieniu ciągłego kaszlu lub duszności.

U pacjentów z objawami płucnymi należy wycofać metotreksat i wykonać gruntowne badania (w tym RTG klatki piersiowej), aby wykluczyć zakażenie i zmiany nowotworowe. Jeśli podejrzewana choroba płuc jest spowodowana przez metotreksat, należy podjąć leczenie kortykosteroidami i nie wolno wznawiać leczenia metotrexatem.

Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie płuc, mogą pojawić się nagle w dowolnym momencie w trakcie leczenia, nie zawsze są całkowicie odwracalne i obserwowano ich występowanie w przypadku przyjmowania wszystkich dawek (w tym także małych dawek wynoszących 7,5 mg na tydzień).

Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotrexatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienia pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

Zgłaszane były przypadki zgonów związane ze stosowaniem metotrexatu w leczeniu łuszczycy.

W leczeniu łuszczycy stosowanie metotrexatu należy ograniczyć do ciężkich, opornych na leczenie, powodujących niepełnosprawność przypadków choroby, która nie reaguje na inne rodzaje leczenia, jednak wyłącznie wtedy, gdy rozpoznanie zostało potwierdzone na podstawie biopsji i (lub) konsultacji dermatologicznej.

#### *Łuszczycyca*

Pacjenta należy jasno poinformować, że w ramach leczenia łuszczycy lek podaje się raz na tydzień. Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania.

Lekarz przepisujący lek powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że produkt leczniczy Trexan (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu.

Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień.

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wykonać morfologię krwi pełnej. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku znacznego obniżenia liczby leukocytów lub trombocytów. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie zakażenia.

Metotreksat może wykazywać działanie hepatotoksyczne, szczególnie w dużych dawkach lub w trakcie długotrwałego leczenia. Zgłaszano przypadki zaniku, martwicy, marskości, zmian tłuszczowych i zwłóknienia okołowrotnego wątroby. Ponieważ zmiany mogą występować bez wcześniejszych objawów toksyczności ze strony przewodu pokarmowego lub hematologicznej, konieczne jest określenie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i jej regularne monitorowanie w trakcie całego okresu leczenia.

Ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby jest większe u chorych na cukrzycę leczonych insuliną.

#### Badania czynności wątroby

Szczególne uwagę należy poświęcić wystąpieniu uszkodzenia wątroby. Należy przerwać lub nie rozpoczynać leczenia metotrexatem, jeżeli wystąpi (lub rozwinie się podczas leczenia) jakakolwiek nieprawidłowość w badaniach czynnościowych wątroby lub w obrazie biopsyjnym wątroby. Nieprawidłowości takie powinny ulec normalizacji w ciągu dwóch tygodni, po których można ponownie podjąć leczenie. Decyzja należy do lekarza.

#### Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy

Donoszono o przemijającym zwiększeniu aktywności aminotransferaz do dwu- trzykrotnego przekroczenia górnej granicy normy u pacjentów w 13 - 20% przypadków. W razie stałego

zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych działających hepatotoksycznie, chyba że istnieje wyraźna konieczność. Należy zaniechać lub ograniczyć spożywanie alkoholu (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych szczególnie u pacjentów równocześnie przyjmujących inne hepato- lub hematotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid). Konieczne są dalsze badania, które pozwolą ustalić, czy seryjne badania biochemiczne wątroby lub analiza propeptydu kolagenu typu III są wystarczającym narzędziem do wykrycia toksycznego działania na wątrobę.

Podczas długotrwałego leczenia metotreksatem ciężkich postaci łuszczycy z uwagi na jego hepatotoksyczność należy ocenić konieczność biopsji wątroby.

#### Pacjenci z czynnikami ryzyka

Czynniki ryzyka stanowią przede wszystkim:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie,
- utrzymujące się podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych,
- hepatopatie, m.in. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, w wywiadzie,
- czynniki ryzyka, m.in. dziedziczna hepatopatia, w wywiadzie rodzinnym,

i dodatkowo (o potencjalnie mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca,
- otyłość,
- stosowanie hepatotoksycznych leków lub substancji chemicznych w wywiadzie.

W każdym przypadku konieczność biopsji wątroby należy ocenić indywidualnie. Należy przestrzegać zaleceń, obowiązujących w danym kraju.

#### Nerki

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki. Jego zastosowanie u osoby z niewydolnością nerek może doprowadzić do kumulacji toksycznych ilości związku w organizmie lub nawet do dodatkowego uszkodzenia nerek. Czynność nerek należy kontrolować przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność, jeśli zostanie wykryte istotne zaburzenie czynności nerek.

Należy zmniejszyć dawkę metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Duże dawki mogą powodować wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem w umiarkowanie dużych i dużych dawkach w przypadku, gdy wartość pH moczu jest mniejsza niż 7,0. Aby temu zapobiec zaleca się intensywne nawadnianie pacjenta i alkalinizację moczu, przez doustne lub dożylnie podanie dwuwęglanu sodu (5 x tabletki po 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). Co najmniej przez pierwsze 24 godziny po rozpoczęciu podawania metotreksatu należy sprawdzić zasadowość moczu, kontrolując wielokrotnie wartość pH (wartość wynosząca co najmniej 6,8).

Biegunka i wrzodowe zapalenie jamy ustnej są częstymi działaniami toksycznymi leku, które wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu perforacji jelit. Leczenie należy przerwać po wystąpieniu krwawych wymiotów, smolistych stolców lub pojawieniu się krwi w kale.

Dodatkowo, stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, mogą nasilić objawy toksyczności w wyniku zwiększenia stężenia substancji czynnej. W tym przypadku należy przerwać leczenie metotreksatem do czasu ustąpienia objawów. Istotne jest ustalenie wszelkich wzrostów stężenia substancji czynnej w ciągu 48 godzin, inaczej mogą wystąpić nieodwracalne skutki toksycznych działań metotreksatu.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach toksyczności, o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem, jeżeli takie wystąpią oraz konieczności ścisłej

obserwacji, w tym regularnych badań w celu monitorowania toksyczności.

Większość działań niepożądanych jest odwracalna w przypadku wczesnego wykrycia. Gdy wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkowanie leku lub odstawić lek i podjąć odpowiednie działania zaradcze, obejmujące podawanie folinianu wapnia i (lub) przerywaną hemodializę z użyciem dializatora wysokoprzepływowego, jeśli konieczne.

Metotreksat wpływa na gametogenezę w okresie jego podawania i może doprowadzić do zmniejszenia płodności, które uważa się za odwracalne z chwilą przerwania leczenia.

Metotreksat wywiera w pewnym stopniu działanie immunosupresyjne i może dojść do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej na równocześnie wykonywane szczepienia. Nie należy wykonywać jednoczesnych szczepień z użyciem żywych szczepionek.

Należy wziąć pod uwagę immunosupresyjne działanie metotreksatu, szczególnie gdy u pacjenta ważne lub niezbędne są reakcje immunologiczne. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np.: półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość ponownego uczynienia choroby.

Metotreksat może wywołać zespół ostrego rozpadu guza u pacjentów z szybko rosnącym guzem.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem zaleca się wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy zdrenować płyn z wysięku do opłucnej i z wodobrzusza.

Ciężkie działania niepożądane, w tym zgony, stwierdzano, gdy metotreksat podawano jednocześnie (zazwyczaj w dużych dawkach) z niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Opisywano, że jednoczesne podawanie antagonistów kwasu foliowego, takich jak trimetoprym/sulfametoksazol, powodowało w rzadkich przypadkach występowanie ostrej megaloblastycznej pancytopenii.

Metotreksat może powodować wystąpienie działań niepożądanych dotyczących zaburzeń nerek i dróg moczowych, takich jak zapalenie pęcherza moczowego i krwiomocz.

Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności metotreksatu, pacjenci mogą wymagać podania kwasu foliowego. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycą suplementacja kwasu foliowego lub folinowego może ograniczyć toksyczne działania metotreksatu, takie jak objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem suplementacji kwasu foliowego zaleca się sprawdzenie stężenia witaminy B<sub>12</sub>, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B<sub>12</sub>.

U pacjentów onkologicznych, otrzymujących metotreksat, notowano przypadki encefalopatii lub leukoencefalopatii. Nie można wykluczyć jej wystąpienia w przypadku stosowania metotreksatu w innych niż onkologiczne wskazaniach.

### Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem metotreksatu po okresie przerwy, należy ocenić czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego przez zebranie wywiadu oraz wykonanie badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.

Może również dojść do zwiększenia toksyczności ogólnej metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z wodobrzuszem, lub innego rodzaju wysiękami, ze względu na wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.

Podstawowa ocena pacjenta powinna obejmować morfologię krwi pełnej, badania czynnościowe wątroby i nerek oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Podczas leczenia łuszczycy należy monitorować hematologię przynajmniej raz w miesiącu, a czynność wątroby i nerek raz na 3 miesiące. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie zakażenia.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy wyleczyć wszelkie infekcje.

Częstsze badania kontrolne są zwykle wskazane podczas terapii przeciwnowotworowej – podczas początkowej fazy leczenia, zmiany dawki lub w trakcie epizodów większego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (np. odwodnienie).

U chorych otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą rozwijać się złośliwe chłoniaki – w takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, wymagana jest terapia cytostatykami.

Metotreksat podany w skojarzeniu z radioterapią może powodować zwiększone ryzyko martwicy tkanek miękkich i kości.

Podczas stosowania metotreksatu w dużych dawkach wskazana jest odpowiednia ochrona folinianem wapnia. Podawanie folinianu wapnia, nawadnianie i alkalinizację moczu należy prowadzić przy stałym monitorowaniu efektów toksycznych i eliminacji metotreksatu. Podawanie folinianu wapnia może zostać przerwane, gdy stężenie metotreksatu osiągnie wartość poniżej  $5 \times 10^{-8}$  M (patrz punkt 4.9).

#### *Płodność*

Informowano, że u ludzi w czasie leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu metotreksat powoduje zaburzenie płodności, oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania – wydaje się, że objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

#### *Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości*

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Trexan we wskazaniach nieonkologicznych należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję.

Porady dotyczące antykoncepcji dla mężczyzn - patrz punkt 4.6.

Mężczyźni stosujący leczenie metotreksatem powinni stosować antykoncepcję, ponieważ metotreksat w badaniach klinicznych, powodował zwiększenie liczby nieprawidłowych i nieruchomych plemników. Należy unikać zapłodnienia przynajmniej przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pacjenci poddawani leczeniu metotreksatem powinni zostać poddani odpowiedniej obserwacji, która pozwoli na wykrycie objawów podmiotowych lub przedmiotowych możliwych działań toksycznych leku lub działań niepożądanych i dokonanie ich jak najszybszej oceny. Do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w chemioterapii bezwzględnie konieczne jest wykonywanie badań hematologicznych przed podjęciem leczenia, a następnie okresowo, ze względu na częste zahamowanie hematopoezy przez lek. Działanie to może wystąpić bez ostrzeżenia podczas stosowania u pacjenta pozornie bezpiecznej dawki, przy czym każde znaczne obniżenie liczby krwinek wskazuje na konieczność natychmiastowego przerwania podawania leku i zastosowania właściwego leczenia.

Zasadniczo zaleca się wykonywanie następujących badań laboratoryjnych w ramach niezbędnej oceny

klinicznej i właściwego monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia metotreksatem lub otrzymujących metotreksat: morfologia krwi pełnej; hematokryt; badanie ogólne moczu; badania czynnościowe nerek; badania czynnościowe wątroby i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Celem tych badań jest rozpoznanie wszelkich istniejących zaburzeń czynności narządów lub układów narządowych. Należy je wykonać przed rozpoczęciem, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Metotreksat wiąże się po wchłonięciu częściowo z albuminami surowicy, przy czym może dochodzić do zwiększenia jego toksyczności z powodu wypierania go z tych wiązań przez pewne leki, takie jak salicylany, sulfonamidy, fenytoina i niektóre leki przeciwbakteryjne, w tym tetracyklina, chloramfenikol oraz kwas p-aminobenzoowy. Leków tych, zwłaszcza salicylanów i sulfonamidów, niezależnie od tego, czy należą do grupy leków przeciwbakteryjnych, przeciwcukrzycowych, czy moczopędnych, nie należy podawać jednocześnie z metotreksatem, aż nie zostanie ustalone znaczenie tych zmian.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą wywoływać zmianę reakcji terapeutycznej na metotreksat.

Metotreksat należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z występującymi obecnie lub w przeszłości zakażeniami, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wyniszczonych oraz bardzo młodych i w podeszłym wieku. Przeciwwskazane jest stosowanie metotreksatu u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Stwierdzając znaczną leukopenię w trakcie leczenia, można spodziewać się wystąpienia zakażenia bakteryjnego lub zagrożenia takim zakażeniem. Na ogół jest wskazane przerwanie stosowania leku i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii. W przypadku ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego może być niezbędne przetoczenie krwi lub masy płytkowej.

Podczas leczenia metotreksatem może wystąpić nawrót zapalenia skóry spowodowanego- napromienianiem lub oparzeniem słonecznym (reakcje z przypomnienia). Podczas napromieniania promieniami UV i jednoczesnego podawania metotreksatu zmiany łuszcycowe mogą nasilić się.

Zgłaszano występowanie ciężkich, czasami śmiertelnych reakcji dermatologicznych, w tym toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) lub zespołu Stevensa-Johnsona po podaniu metotreksatu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych.

Tabletki Trexan zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Po wchłonięciu metotreksat wiąże się częściowo z albuminami surowicy. Stopień tego związania jest zmniejszany przez niektóre substancje lecznicze (np. salicylany, sulfonamidy, fenylobutazon, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, pochodne amidopiryny, kwas p-aminobenzoowy, tiazydowe leki moczopędne, doustne leki hipoglikemizujące, doksorubicyna i niektóre antybiotyki, takie jak penicyliny, tetracykliny, chloramfenikol) mogą go wypierać z tych wiązań. W przypadkach jednoczesnego podawania tych leków może dojść do zwiększenia toksyczności metotreksatu. Ponieważ probenecyd i słabe kwasy organiczne, takie jak „pętlowe leki moczopędne”, a także pirazole zmniejszają wydalanie kanalikowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tych substancji leczniczych równocześnie z metotreksatem.

Należy unikać jednoczesnego podawania z metotreksatem innych potencjalnie nefro-, hemato- i hepatotoksycznych substancji (np. sulfasalazyny, leflunomidu i alkoholu). Szczególną ostrożność należy zachować podczas obserwacji pacjentów leczonych metotreksatem w skojarzeniu z azatiopryną lub retinoidami.



Podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z metotreksatem może istnieć zwiększone ryzyko pancytopenii.

Po zastosowaniu metotreksatu w dużej dawce w skojarzeniu z potencjalnie nefrotoksycznym lekiem stosowanym w chemioterapii (np. cisplatyną) może dojść do nasilenia nefrotoksyczności.

Antybiotyki, takie, jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą, w pojedynczych przypadkach, zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, wystąpienia hematotoksyczności i toksycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Antybiotyki doustne, takie, jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą zakłócać krążenie wątrobowo-jelitowe, poprzez hamowanie wzrostu flory jelitowej lub poprzez supresję metabolizmu bakterii.

Nie należy podawać NLPZ przed stosowaniem lub równocześnie ze stosowaniem metotreksatu w dużej dawce. Stwierdzano, że jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i metotreksatu w dużej dawce prowadzi do zwiększenia i przedłużenia utrzymywania się stężenia tego ostatniego w surowicy oraz do zwiększenia toksycznego wpływu leku na przewód pokarmowy i układ krwiotwórczy. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem mniejszych dawek metotreksatu stwierdzono, że leki te prowadzą do obniżenia wydalania kanalikowego metotreksatu i być może do zwiększenia jego toksyczności. Jednakże, u pacjentów stosujących stale NLZP i odpowiednio dobrane dawki metotreksatu nie obserwowano takich problemów.

Produkty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu.

W przypadku stosowania produktów leczniczych o możliwym szkodliwym działaniu na szpik (np. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem, chloramfenikol, pirymetamina) należy rozważyć możliwość znacznego upośledzenia hematopoezy.

Jednoczesne stosowanie produktów powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może nasilać toksyczność metotreksatu. Zatem zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z obecnością niedoboru kwasu foliowego.

Podczas jednoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie stężenia folianów.

Podawanie dodatkowych hematotoksycznych produktów leczniczych (np. metamizolu) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hematotoksycznych działań niepożądanych metotreksatu. Istnieją dowody na to, że jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu prowadzi do wydłużenia czasu eliminacji metotreksatu przez nerki. Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może wywołać interakcje. W jednym przypadku, w którym metotreksat podawano w skojarzeniu z pantoprazolem, nastąpiło zahamowanie wydalania metabolitu 7-hydroksymetotreksatu i wystąpiły bóle mięśni oraz dreszcze.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny po równoczesnym stosowaniu z metotreksatem. W czasie leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożywania napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów z dodatkiem kofeiny, czarnej herbaty), ponieważ działanie metotreksatu może być zmniejszone przez potencjalne interakcje między metotreksatem, a metyloksantynami na poziomie receptorów adenozynowych.

Należy pamiętać o interakcjach farmakokinetycznych pomiędzy metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszenie stężenia metotreksatu w surowicy) i 5-fluorouracylem (wydłużenie  $t_{1/2}$  5-fluorouracylu).

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i przedłużenie ekspozycji do poziomu

potencjalnie toksycznego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy starannie monitorować stężenie metotreksatu i lewetyracetamu.

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, zwiększając jego toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję i zapalenie jamy ustnej przypadku podawania dooponowego: ostrą, nieprzewidywalną neurotoksyczność. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać ich jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Cholestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu, zakłócając krążenie wątrobowo-jelitowe.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia klirensu metotreksatu.

Radioterapia w czasie stosowania metotreksatu może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka martwicy tkanek miękkich lub kości.

Metotreksat zwiększa stężenia w osoczu merkaptopuryny. Jednoczesne stosowanie metotreksatu i merkaptopuryny może w związku z tym powodować konieczność korekty dawkowania.

Szczepienie z użyciem żywych szczepionek pacjentów otrzymujących leki chemioterapeutyczne może prowadzić do ciężkich, śmiertelnych zakażeń (patrz punkt 4.3). Ze względu na możliwy wpływ na układ immunologiczny metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedur immunologicznych oceniających reakcję immunologiczną). W czasie leczenia metotreksatem należy unikać jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ryzyko zaostrzenia drgawek związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny lub ryzyko pogłębienia toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Cyklosporyna może nasilać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji po równoczesnym zastosowaniu tego leku.

Zgłaszano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby po zastosowaniu metotreksatu i metabolitów acitretyny, etretinatu. Należy unikać stosowania acitretyny z metotreksatem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego metotreksatem i immunomodulującymi produktami leczniczymi, szczególnie w przypadku operacji ortopedycznych, gdy ryzyko zakażenia jest wysokie.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym - antykoncepcja u kobiet

Ważne jest, aby w okresie leczenia metotreksatem pacjentka nie zaszła w ciążę, więc konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie przyjmowania metotreksatu i co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy przed rozpoczęciem leczenia poinformować ją o ryzyku wad rozwojowych związanych z metotreksatem i definitywnie potwierdzić, że nie jest ona w ciąży, podejmując odpowiednie działania, np. wykonując test ciążowy. W czasie leczenia należy powtarzać wykonywanie testów ciążowych, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić w sprawie zapobiegania i planowania ciąży.

##### Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat występuje w nasieniu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że

metotreksat ma działanie genotoksyczne, a więc nie można całkowicie wykluczyć genotoksycznego działania na plemniki. Ograniczone dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych lub poronień po narażeniu ojca na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień). W przypadku większych dawek nie ma wystarczających danych do oszacowania ryzyka wad rozwojowych lub poronienia po narażeniu ojca na lek.

W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

### Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia metotreksatem lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy udzielić jej porad medycznych dotyczących ryzyka szkodliwego wpływu leczenia na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na rozrodczość, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. dotyczących twarzoczaszki, układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego lub kończyn).

U ludzi metotreksat ma silne działanie teratogenne i narażenie na jego wpływ w czasie ciąży powoduje zwiększenie ryzyka poronień samoistnych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i wad wrodzonych.

- Poronienia samoistne notowano u 42,5% kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu ze wskaźnikiem 22,5%, notowanym u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.
- Poważne wady wrodzone występowały u 6,6% żywych urodzeń u kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu z około 4% żywych urodzeń u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w okresie ciąży na metotreksat w dawkach powyżej 30 mg/tydzień, ale przewiduje się większy wskaźnik poronień samoistnych i wad wrodzonych, zwłaszcza w przypadku typowych dawek stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

Notowano przypadki prawidłowej ciąży, jeśli zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

Jeśli metotreksat stosuje się we wskazaniach onkologicznych, nie należy go podawać w okresie ciąży, zwłaszcza w czasie pierwszego trymestru. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego ryzyka dla płodu. Jeżeli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o możliwym ryzyku dla płodu.

### Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia. Przed zastosowaniem we wskazaniach onkologicznych kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się przed rozpoczęciem leczenia na konsultację do poradni genetycznej, a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia pobranego przed rozpoczęciem terapii, ponieważ metotreksat w większych dawkach może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia metotreksatem mogą wystąpić zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wywrzeć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Na ogół częstość występowania i nasilenie reakcji niepożądanych zależą od wielkości dawki, częstości dawkowania, sposobu podawania i okresu wywierania przez lek wpływu na organizm.

Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostanie wcześniej wykryta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie i wdrożyć niezbędne postępowanie zaradcze, np. rozpocząć podawanie folinianu wapnia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie przy zachowaniu szczególnej ostrożności, po starannym rozważeniu zapotrzebowania na leczenie i ze zwiększoną czujnością w odniesieniu do możliwego nawrotu objawów toksyczności.

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu zalicza się supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zakrzepowosatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych metotreksatu zalicza się zaburzenia żołądka i jelit (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, brak łaknienia) i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby [np. zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie stężenia bilirubiny i fosfatazy zasadowej]. Do innych często występujących (częstych) działań niepożądanych zalicza się leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, ból głowy, męczliwość, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, wysypkę, rumień i świąd.

Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

Metotreksat może wywołać zespół ostrego rozpadu guza u pacjentów z szybko rosnącym guzem.

Metotreksat wywołuje działania niepożądane w większości po stosowaniu dużych i często powtarzanych dawek, np. w ramach leczenia chorób nowotworowych. W leczeniu przeciwnowotworowym dominującymi toksycznymi działaniami metotreksatu ograniczającymi wielkość dawki są supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Nasilenie tych działań zależy od dawki, sposobu podawania i czasu stosowania metotreksatu. Zapalenie błon śluzowych pojawia się na ogół około 3 do 7 dni po zastosowaniu metotreksatu, a leukopenia i trombocytopenia kilka dni później. U pacjentów, u których mechanizmy eliminacji nie są zaburzone, supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych ustępują na ogół w ciągu 14 do 28 dni.

Poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane metotreksatu według poszczególnych układów narządowych.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono w następujących przedziałach: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
--	--------	----------------	--------	---------------	----------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne	Półpasiec Posocznica		Posocznica prowadząca do śmierci Reaktywacja nieczynnego, przewlekłego zapalenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Chłoniak <sup>1</sup>			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Małopłytkowość Niedokrwistość Zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Hipogammaglobulinemia Zaburzenia limfoproliferacyjne, Powiększenie węzłów chłonnych Neutropenia, Niedokrwistość aplastyczna, Zahamowanie czynności układu immunologicznego	Pancytopenia, eozynofilia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje typu anafilaktycznego			Wstrząs anafilaktyczny Reakcja alergiczna
Zaburzenia endokrynologiczne			Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			Depresja Splątanie	Bezsensowność Psychozy	Wahania nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Senność Zawroty głowy Zmęczenie	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niedowład połowiczny Niedowład	Rozdrażnienie Dyzartria Afazja Letarg Obrzęk mózgu Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych, Nietypowe doznania w głowie	Drgawki Ból Osłabienie mięśni lub parestezje w kończynach Zmiana smaku (metaliczny posmak) Odczyn oponowy Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Porażenie Encefalopatia/ Leukoencefalopatia
Zaburzenia oka				Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie	

Zaburzenia ucha i błędnika				Szum w uszach	
Zaburzenia serca				Wysięk w osierdziu Zapalenie osierdzia	Tamponada osierdzia
Zaburzenia naczyniowe		Krwawienie z nosa	Niedociśnienie Zaburzenia zakrzepowozatorowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie płuc, Śródmiąższowe zapalenie płuc Włóknienie śródmiąższowe płuc	Duszność Zapalenie gardła <sup>2</sup> Porażenie oddechu	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii/jirovecii</i> i inne zakażenia płuc Przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>4</sup> Wysięk w opłucnej Wysięk w opłucnej Astma oskrzelowa Krwawienie z nosa Krwawienie pęcherzykowe <sup>5</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit <sup>3</sup>	Zapalenie jamy ustnej Anoreksja Nudności Wymioty Biegunka		Zapalenie dziąseł Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym (w tym owrzodzenia jamy ustnej) i krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie jelit Krwawe stolce	Wymioty krwawe	Niestrawność Ból brzucha Toksyczne rozdzęcie okrężnicy Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT)		Hepatotoksyczność Włóknienie wokół żyły wrotnej Marskość wątroby Ostre zapalenie wątroby	Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny Zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi Zwyrodnienie tłuszczowe wątroby Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka rumieniowa Łysienie	Świąd Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczna nekroliza naskórkowa	Nadwrażliwość na światło Trądzik Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne	Teleangiektazje Czyrączność Wylewy podskórne Zapalenie gruczołów potowych	Przebarwienia paznokci i ostra zanokcica Rumieniowe wykwity skórne Opryszczkowate zmiany skórne Wybroczyny

			uszkodzenie zmiany łuszcycowej Owrzodzenie skóry Oddzielenie się płytki paznokciowej		Alergiczne zapalenie naczyń Nasilone zmiany pigmentacyjne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Bóle stawowe Bóle mięśniowe Nasilenie występowania guzków reumatycznych		Złamanie kości przeciążeniowe Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek Nefropatia		Dyzuria Azotemia Zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz	Owrzodzenie pęcherza Trudności w oddawaniu moczu Białkomocz Skąpomocz, Bezmocz Zaburzenia elektrolitowe
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Poronienia, uszkodzenia płodu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Owrzodzenie pochwy	Oslabienie popędu płciowego Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników Przemijająca oligospermia, bezpłodność Krwawienie z pochwy Ginekomastia	Zapalenie pochwy Wydzielina z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Dreszcze			Gorączka Oslabienie procesu gojenia ran Astenia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					Zwiększone ryzyko reakcji toksycznych (martwica tkanek miękkich, martwica kości) w trakcie radioterapii, Zmiany łuszcycowe mogą ulec nasileniu podczas

					jednoczesnego wpływu metotreksatu i promieniowania ultrafioletowego Możliwość wystąpienia popromiennego zapalenia skóry i oparzeń słonecznych jako „reakcji z przypomnienia”.
--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> może być odwracalny (patrz punkt 4.4).

<sup>2</sup> patrz punkt 4.4.

<sup>3</sup> Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania. Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i biegunka wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelit i śmiertelnej perforacji jelit.

<sup>4</sup> Może być śmiertelne i często z towarzyszącą eozynofilią

<sup>5</sup> Notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Toksyczność metotreksatu wpływa przede wszystkim na narządy krwiotwórcze. Folinian wapnia skutecznie neutralizuje bezpośredni toksyczny wpływ metotreksatu na hematopoezę. W ciągu jednej godziny po podaniu metotreksatu należy rozpocząć pozajelitowe podawanie folinianu wapnia. Dawka folinianu wapnia powinna być co najmniej tak samo duża, jak dawka metotreksatu otrzymana przez pacjenta.

Objawy przedawkowania są przeważnie takie same jak działania niepożądane, tylko mają cięższe nasilenie.

Znaczne przedawkowanie wymaga nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Stwierdzono, że hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację metotreksatu. Uzyskano natomiast skuteczny klirens metotreksatu po zastosowaniu przerywanej hemodializy z użyciem dializatora wysokoprzepływowego. Dla ustalenia dawki folinianu wapnia i czasu trwania leczenia istotne znaczenie ma obserwacja zmian stężenia metotreksatu w surowicy. Postępowanie zaradcze dla



przedawkowania metotreksatu może zostać przerwane, gdy stężenie metotreksatu osiągnie wartość poniżej  $5 \times 10^{-8}$  M (patrz punkt 4.4).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03.

Metotreksat (4-amino-10-metylo kwas foliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkankowych. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynnie dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

Folinian wapnia jest solą kwasu folinowego stosowaną do ochrony prawidłowych komórek przed działaniami toksycznymi metotreksatu. Folinian wapnia przedostaje się do komórek w swoistym mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folanów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.

Metotreksat działa również immunosupresyjnie, co może w efekcie prowadzić do zahamowania namnażania się limfocytów.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że działanie doustnie podawanego metotreksatu zależy od wielkości dawki. Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu  $30 \text{ mg/m}^2$  lub mniejsze są szybko i całkowicie wchłaniane. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest wysoka (80–100%) przy dawkach  $30 \text{ mg/m}^2$  lub mniejszych. Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się przy dawkach większych niż  $30 \text{ mg/m}^2$ . Wchłanianie dawek przekraczających  $80 \text{ mg/m}^2$  nie jest całkowite.

Okolo połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Wydalanie następuje głównie przez nerki. Okolo 41% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych sześciu godzin, a 90% w ciągu 24 godzin. Niewielka część dawki jest wydalana z żółcią w tzw. krążeniu jelitowo - wątrobowym.

Okres połowicznej eliminacji wynosi okolo 3–10 godzin po podaniu małej dawki i 8–15 godzin po podaniu dużej dawki. Stężenie metotreksatu w surowicy i tkankach może szybko wzrosnąć w przypadku, gdy zaburzona jest czynność nerek.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne leku w postaci zmian w obrębie przewodu pokarmowego, zahamowania czynności szpiku i hepatotoksyczności. Badania na zwierzętach wykazały, że metotreksat obniża płodność oraz jest embrio- i fetotoksyczny. Zidentyfikowano działania teratogenne u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małp *Rhesus* nie stwierdzono występowania wad wrodzonych. Metotreksat działa mutagennie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące o tym, że lek ten powoduje aberracje chromosomowe w komórkach zwierzęcych i w ludzkich komórkach szpiku

kostnego, jednak nie ustalono, na ile wyniki te są istotne klinicznie. Badania rakotwórczości na grzyzoniach nie wskazują na zwiększenie częstości występowania guzów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Skrobia żelowana  
Polisorbat 80  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka HDPE z nakrętką z HDPE.  
Zawartość opakowania: 100 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących bezpiecznego obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z metotreksatem.

Należy zalecić rodzicom, opiekunom i pacjentom, aby przechowywali metotreksat w miejscu niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce.

Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.

Każda osoba mająca styczność z metotreksatem powinna umyć ręce przed i po podaniu dawki. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji, rodzice i opiekunowie powinni używać jednorazowych rękawic podczas obchodzenia się z metotreksatem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: R/1116

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.1990

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**