

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trexan, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 36,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Żółte, wypukłe tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym rowkiem dzielącym i oznakowaniem M 10 po jednej stronie, o długości 8 mm i szerokości 4,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczyca

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

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Trexan:

W leczeniu chorób reumatycznych, łuszczycy lub ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów produkt leczniczy Trexan należy przyjmować tylko raz na tydzień. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Trexan 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 receptce dzień jego przyjmowania.
W przypadku, gdy nie jest możliwe ustalenie dawkowania z zastosowaniem tej mocy produktu, produkt dostępny jest też w innej mocy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5-15 mg raz na tydzień. Schemat dawkowania może być stopniowo dostosowywany do osiągnięcia optymalnej reakcji pacjenta na leczenie, ale nie powinien przekraczać całkowitej dawki tygodniowej 20 mg. Następnie należy zmniejszyć dawkę do możliwie najmniejszej skutecznej, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5–5,0 mg w celu wykluczenia wystąpienia niespodziewanych objawów toksyczności. Jeżeli wyniki wykonanych po tygodniu badań 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.

Pacjentów należy poinformować w pełni o ponoszonym ryzyku i lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na możliwość pojawienia się objawów hepatotoksyczności, wykonując badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i powtarzając je w odstępach od 2 do 4 miesięcy w trakcie leczenia. Celem leczenia powinno być zmniejszenie dawki do możliwie najmniejszej, z najdłuższym możliwym okresem przerwy bez leku. Stosowanie metotreksatu może pozwolić na powrót do miejscowego leczenia konwencjonalnego, do którego należy zachęcać.

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 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 (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Metotreksat należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dawkę należy dostosować w następujący sposób.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30–59	50%
< 30	Nie należy stosować metotreksatu

Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)
Ponieważ u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego 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 błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz stwierdzona czynna choroba wrzodowa
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- W trakcie leczenia nie należy szczepić pacjentów żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawkowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

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.

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.

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 działania toksycznego) 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 większe niż 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 punkty 4.2 i 4.3).

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 (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, np. leflunomid) nie

jest zalecane.

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 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 wznowiać leczenia metotreksatem.

Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie płuc, mogą pojawić się nagle w dowolnym momencie w trakcie leczenia, nie zawsze są całkowicie przemijające 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 metotreksatu 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 krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

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

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

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wykonać morfologię krwi pełnej. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku znacznego obniżenia liczby leukocytów lub płytek krwi. 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 uprzednich 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.

Badania czynności wątroby: szczególną uwagę należy poświęcić wystąpieniu uszkodzenia wątroby. Należy przerwać lub nie rozpoczynać leczenia metotreksatem, jeżeli wystąpi (lub rozwinię 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: zgłaszano przemijające zwiększenie 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 u pacjentów równocześnie przyjmujących inne hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid). Jest to również konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania hematotoksycznych produktów leczniczych (np. leflunomidu). 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.

Nie ma dowodów, które przemawiałyby za koniecznością stosowania biopsji wątroby w ramach monitorowania toksyczności wątrobowej w przypadku stosowania leku we wskazaniach reumatologicznych. U pacjentów z łuszczycą konieczność wykonywania biopsji wątroby przed i podczas leczenia budzi kontrowersje.

W każdym przypadku konieczność biopsji wątroby należy ocenić indywidualnie. Należy przestrzegać zaleceń, obowiązujących w danym kraju. Ocena powinna uwzględniać różnice między pacjentami bez czynników ryzyka, a pacjentami z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroba wątroby w wywiadzie, obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby, cukrzyca, otyłość, wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę oraz długotrwałe leczenie metotreksatem lub stosowanie dawek skumulowanych, wynoszących co najmniej 1,5 g.

Przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można oczekiwać zwiększenia jego stężenia w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

U osób zagrożonych pogorszeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) konieczne jest ściśle monitorowanie. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, wpływających na wydalanie metotreksatu, powodujących uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub potencjalnie prowadzących do zaburzeń hematopoezy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Odwodnienie może również nasilać działania toksyczne metotreksatu.

Biegunka i wrzodzące 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, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 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 po rozpoczęcia leczenia, inaczej toksyczne działanie metotreksatu może być nieodwracalne.

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, gdy ważne lub niezbędne są reakcje immunologiczne pacjentów. 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.

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.

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

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów można kontynuować leczenie kwasem acetylosalicylowym i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), a także steroidami w małych dawkach. Należy jednak uwzględnić to, że jednoczesne podawanie NLPZ i metotreksatu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem toksyczności. Dawkę steroidów można stopniowo zmniejszyć u pacjentów, u których uzyskuje się odpowiedź terapeutyczną na leczenie metotreksatem.

Nie badano kompleksowo interakcji pomiędzy metotreksatem a innymi lekami przeciwreumatycznymi, takimi jak związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub inne leki cytotoksyczne, przy czym ich jednoczesne podawanie może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Tak jak uprzednio, można kontynuować odpoczynek i fizykoterapię.

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

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 zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem suplementacji kwasu foliowego zaleca się sprawdzenie stężenia witaminy B₁₂, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B₁₂.

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

Wpływ na płodność i reprodukcję

Płodność

Zgłaszano, że metotreksat powoduje u ludzi zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia cyklu miesięczkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia.

Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości

U ludzi metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienie i występowanie wad wrodzonych płodu. Dlatego, należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku, związanym z wpływem produktu leczniczego na rozród, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem metotreksatu 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 u mężczyzn - patrz punkt 4.6.

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem metotreksatu po okresie przerwy należy ocenić czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego poprzez 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, albo innego rodzaju wysiękami, ze względu na wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.

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

Pacjenci leczeni metotreksatem powinni zostać poddani odpowiedniej obserwacji, która pozwoli na wykrycie objawów podmiotowych lub przedmiotowych możliwych działań toksycznych 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 stosowania 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; haematokryt; 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 po wchłonięciu wiąże się 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 obserwacji.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą zmniejszać skuteczność leczenia metotreksatem.

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 u pacjentów w podeszłym wieku. Przeciwwskazane jest stosowanie metotreksatu u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. W przypadku stwierdzenia głębokiej leukopenii w trakcie leczenia, może wystąpić zakażenie bakteryjne lub może istnieć zagrożenie wystąpieniem takiego zakażenia. 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 łuszczycowe mogą nasilić się.

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

Tabletki 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, fenylbutazon, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne leki antykoncepcyjne, pochodne amidopiryny, kwas p-aminobenzoowy, tiazydowe leki moczopędne, doustne leki hipoglikemizujące i doksorubicyna). 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 pochodne pirazolu zmniejszają wydalanie kanalikowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tych substancji leczniczych równocześnie z metotreksatem.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania, mogą zmniejszać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub mogą zaburzać jelitowo-wątrobowe krążenie metotreksatu, ze względu na hamowanie rozwoju fauny jelitowej i metabolizmu metotreksatu przez bakterie.

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 retynoidami.

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

Antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą w indywidualnych przypadkach powodować zmniejszenie klirensu nerkowego metotreksatu, co z kolei może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, któremu towarzyszą objawy hematotoksyczne i gastrotoksyczne.

Nie należy podawać NLPZ przed lub równocześnie z metotreksatem 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. Mimo tego pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów byli często leczeni NLPZ równocześnie z metotreksatem, bez jakichkolwiek problemów. Należy jednak zauważyć, że dawki metotreksatu stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (7,5 - 15 mg/tydzień) są nieco mniejsze niż stosowane w leczeniu łuszczycy, a stosowanie większych dawek może się wiązać z niespodziewaną toksycznością.

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

W przypadku (wcześniejszego) stosowania produktów leczniczych, które mogą wywierać działania niepożądane na szpik kostny (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu, chloramfenikolu, pirymetaminy), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń hematopoezy.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu), może prowadzić do zwiększenia toksyczności metotreksatu. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z istniejącym wcześniej niedoborem kwasu foliowego.

Podczas równoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i obniżenie 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 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 okresu półtrwania 5-fluorouracylu).

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie lewetyracetamu i metotreksatu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując wzrost 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 foliany, zwiększając ich toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję, zapalenie jamy ustnej i neurotoksyczność przy podaniu dooportunym. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

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

Ze względu na możliwy wpływ na układ immunologiczny metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedur immunologicznych oceniających reakcję immunologiczną) (patrz punkty 4.3 i 4.4). Podczas leczenia metotreksatem nie należy szczepić pacjenta żywymi szczepionkami

(patrz punkty 4.3 i 4.4).

Istnieje ryzyko zaostrzenia drgawek związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny, lub ryzyko pogłębienia toksyczności albo 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja kobiet

Kobietom nie wolno zajść w ciążę w czasie leczenia metotreksatem, więc muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia metotreksatem 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 jest przeciwwskazane w przypadku wskazań nieonkologicznych (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 reprodukcję, zwłaszcza w pierwszym trymestrze (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; zgłaszano przypadki śmierci płodu, poronienia 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.

Karmienie piersią

Ponieważ metotreksat przenika do mleka kobiecego i może powodować wystąpienie objawów toksyczności u niemowląt karmionych piersią, leczenie jest przeciwwskazane w trakcie laktacji (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

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 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.

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 dokonaniu wnikliwej oceny konieczności dalszego leczenia oraz ze świadomością możliwego nawrotu działań toksycznych.

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu zalicza się supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zakrzepowozatorowe, 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 działań niepożądanych zalicza się leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, wysypkę, rumień i świąd.

Najbardziej istotnym działaniem niepożądanym metotreksatu jest zahamowanie czynności układu krwiotwórczego i zaburzenia żołądka i jelit.

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 ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	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 ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Agranulocytoza Małopłytkowość Niedokrwistość Zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Hipogammaglobulinemia Zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz „opis” poniżej tabeli) Powiększenie węzłów chłonnych Neutropenia Niedokrwistość aplastyczna,	Pancytopenia, Eozynofilia.
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje typu anafilaktycznego		Zahamowanie czynności układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny Reakcja alergiczna
Zaburzenia endokrynologiczne				Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne				Depresja Splątanie Wahania nastroju	Bezsensowność Psychozy	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Senność Zawroty głowy Zmęczenie	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niedowład połowiczy Porażenie	Podrażnienie Dyzartria Afazja Letarg Obrzęk mózgu Przemijające nieznaczące zaburzenia funkcji poznawczych, Nietypowe doznania w głowie Drgawki Ból Osłabienie mięśni lub parestezje w kończynach	Encefalopatia/ Leukoencefalopatia

					Zmiana smaku (metaliczny posmak) Odczyn oponowy Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Paraliż	
Zaburzenia oka					Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia Retinopatia
Zaburzenia ucha i błędnika					Szum w uszach	
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia Wysięk w osierdziu Tamponada osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe				Niedociśnienie Zaburzenia zakrzepowozatorowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zapalenie płuc Śródmiąższowe zapalenie płuc Włóknienie śródmiąższowe płuc	Duszność Zapalenie gardła ² Porażenie oddechu	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii/jirovecii</i> i inne zakażenia płuc Przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Wysięk w opłucnej Suchy kaszel	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych ⁴ Krwawienie z nosa Astma oskrzelowa Krwawienie pęcherzykowe
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ³	Zapalenie jamy ustnej Niestrawność Jadłowstręt Nudności Wymioty Ból brzucha	Owrzodzenia jamy ustnej Biegunka		Zapalenie dziąseł Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie jelit Krwawe wymioty	Wymioty krwawe	Toksyczne rozdzęcie okrężnicy Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), zwiększenie aktywności fosfatazy		Zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi Zwyrodnienie tłuszczowe wątroby	Hepato-toksyczność Włóknienie wokół żyły wrotnej Marskość wątroby Ostre zapalenie wątroby	Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby Niewydolność wątroby	

	zasadowej i stężenia bilirubiny)					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka rumieniowa Łysienie Rumieniowe wykwity skórne	Świąd Zespół Stevensa-Johnsona Martwica toksyczno-rozplywna naskórka Opryszczkowate zmiany skórne Nasilone zmiany pigmentacyjne	Nadwrażliwość na światło Trądzik Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczykowej Owrzodzenie skóry Oddzielenie się płytki paznokciowej Nasilone przebarwienia paznokci Wybroczyny Alergiczne zapalenie naczyń Możliwość wystąpienia popromiennego zapalenia skóry i oparzeń słonecznych jako „reakcji z przypomnienia”.	Teleangiektazje Czyraczność Wylewy podskórne Zapalenie gruczołów potowych Ostra zanokcica	Wybroczyny Alergiczne zapalenie naczyń
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 Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego Trudności w oddawaniu moczu Bezmocz	Skąpomocz, Bezmocz Zaburzenia elektrolitowe Azotemia	Krwiomocz	Białkomocz
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Poronienia, uszkodzenia płodu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oslabienie popędu płciowego Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników Przemijająca oligospermia, bezpłodność	

					Krwawienie z pochwy Wydzielina z pochwy Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze	Gorączka Osłabienie procesu gojenia ran Astenia		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						Zwiększone ryzyko reakcji toksycznych (martwica tkanek miękkich, martwica kości) w trakcie radioterapii, Zmiany łuszczykowe mogą ulec nasileniu podczas jednoczesnego wpływu metotreksatu i promieniowania ultrafioletowego.

- ¹ Może być odwracalny (patrz 4.4).
- ² Patrz punkt 4.4.
- ³ 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.
- ⁴ Może być śmiertelne i często z towarzyszącą eozynofilią

Opis wybranych działań niepożądanych

Chłoniaki i (lub) choroby limfoproliferacyjne: Opisywano pojedyncze przypadki chłoniaków i (lub) chorób limfoproliferacyjnych, które w wielu przypadkach uległy regresji po przerwaniu leczenia metotreksatem.

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki przedawkowania, w tym śmiertelnego, wskutek błędnego codziennego przyjmowania metotreksatu doustnie, zamiast stosowania raz w tygodniu. W tych przypadkach zwykle zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i ze strony przewodu pokarmowego.

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 równie wysoka, jak otrzymana przez pacjenta dawka metotreksatu.

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Metotreksat (kwas 4-amino-10-metylofoliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkanki. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutaminujący 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 czynniki 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 bardziej nasiloną 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 swoim mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folianów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.

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 mg/m² lub mniejsze są szybko i całkowicie wchłaniane. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest wysoka (80–100%) przy dawkach 30 mg/m² lub mniejszych. Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się przy dawkach przekraczających 30 mg/m². Wchłanianie dawek przekraczających 80 mg/m² nie jest całkowite.

Okolo połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Eliminacja następuje w trzech fazach. Wydalanie zachodzi głównie

przez nerki. Około 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 około 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. U pacjentów z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem lub innymi stanami zwiększającymi objętość tzw. trzeciej przestrzeni, okres półtrwania może być do 4 razy dłuższy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne metotreksatu 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 mutagenie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące o tym, że 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 gryzoniach nie wskazują na zwiększenie częstości występowania guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, ziemniaczana
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 pojemnik w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik HDPE z nakrętką z HDPE. Wielkości opakowań: 10, 16, 20, 24, 25, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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 dla leków cytotoksycznych.

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 15910

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 września 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.06.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.03.2020