

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trexan Neo, 2,5 mg, tabletki

Trexan Neo, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trexan Neo, 2,5 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera 2,5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*) w postaci metotreksatu disodowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 77,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Trexan Neo, 10 mg, tabletki:

Każda tabletką zawiera 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*) w postaci metotreksatu disodowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 311,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Trexan Neo, 2,5 mg, tabletki:

Żółte, okrągłe, niepowlekane, płaskie tabletki z linią podziału i oznakowaniem „ORN 57” wytłoczonym po jednej stronie, o średnicy 6 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Trexan Neo, 10 mg, tabletki:

Żółte, w kształcie kapsułki, niepowlekane, wypukłe tabletki z oznakowaniem „ORN 59” wytłoczonym po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie, o długości 14 mm i szerokości 6 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- *Działanie przeciwreumatyczne:* czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych.
- *Działanie przeciwłuszczycowe:* ciężka, odporna na leczenie i zaburzająca funkcjonowanie łuszczycy, która nie reaguje odpowiednio na inne sposoby leczenia, takie jak fototerapia, PUVA i retinoidy, a także ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych.
- *Działanie cytostatyczne:* leczenie podtrzymujące ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 3 lat i starszych).

#### 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.

**Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Trexan Neo (metotreksat):**

W leczeniu chorób reumatycznych, łuszczycy lub ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów produkt leczniczy Trexan Neo (metotreksat) **należy przyjmować tylko raz na tydzień**. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Trexan Neo (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.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że w leczeniu chorób reumatycznych, łuszczycy lub ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów metotreksat podawany jest **tylko raz na tydzień**. Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania.

U pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy), eliminacja metotreksatu jest zmniejszona. W przypadku tych pacjentów konieczna jest uważna obserwacja w celu wykrycia objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach przerwanie podawania metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. Dawkę można stopniowo dostosowywać w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie, jednak nie należy przekraczać całkowitej dawki 25 mg na tydzień. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Następnie należy ją zmniejszać do najniższej skutecznej, zazwyczaj osiąganey w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5 do 5,0 mg w celu wykluczenia niespodziewanego działania toksycznego. Jeżeli po upływie tygodnia wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych będą w normie, można rozpocząć leczenie. Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. W razie konieczności można zwiększyć całkowitą dawkę tygodniową do 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Następnie należy ją zmniejszyć do najniższej skutecznej, zgodnie z odpowiedzią na leczenie, co następuje w większości przypadków w okresie od 4 do 8 tygodni.

Pacjenta należy poinformować o wszystkich zagrożeniach związanych z terapią, a lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów toksyczności wobec wątroby, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem metotreksatu, a następnie powtarzając je w trakcie trwania terapii, jak opisano w punkcie 4.4, w części „Zalecane badania i środki ostrożności”. Celem leczenia powinno być zmniejszenie dawki produktu leczniczego do jak najniższego poziomu, przy zachowaniu możliwie długich przerw w stosowaniu leku. Stosowanie metotreksatu umożliwia powrót do konwencjonalnej terapii miejscowej, do czego należy zachęcać.

Działanie cytostatyczneDawkowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej

Małe dawki metotreksatu stosowane są w leczeniu podtrzymującym ALL u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych w ramach złożonych protokołów w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Leczenie powinno być zgodne z zatwierdzonymi protokołami terapeutycznymi. Pojedyncza dawka mieści się w zakresie 20-40 mg/m<sup>2</sup> pc. i zazwyczaj podawana jest raz w tygodniu.

Jeśli metotreksat jest podawany w schemacie z lekami w chemioterapii, dawka powinna uwzględniać toksyczność pozostałych leków stosowanych w schemacie.

Dawki większe należy podawać pozajelitowo.

### Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metotreksatu u dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być zgodne z aktualnymi protokołami terapeutycznymi u dzieci.

Dawki są zwykle wyliczane na podstawie powierzchni ciała pacjenta; leczenie podtrzymujące jest leczeniem długotrwałym.

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji (patrz punkt 4.4).

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować wyjątkową ostrożność stosując metotreksat u pacjentów w podeszłym wieku i rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na obniżoną czynność wątroby oraz nerek, jak również mniejsze zapasy kwasu foliowego związane z wiekiem.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek:

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dawkę należy dostosować w następujący sposób:

#### *Zalecenia dotyczące dawkowania*

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy zachować szczególną ostrożność bądź wykluczyć stosowanie metotreksatu u pacjentów z istotną chorobą wątroby, obecną lub w wywiadzie, zwłaszcza spowodowaną spożyciem alkoholu. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy)

W przypadku pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni, okres półtrwania metotreksatu może być wydłużony czterokrotnie, zatem konieczne może być zmniejszenie dawki, a u niektórych pacjentów przerwanie leczenia za pomocą metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

#### Informacja specjalna

W przypadku zmiany drogi podania produktu leczniczego z doustnej na pozajelitową, może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na różną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi terapii.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- Istotne zaburzenia czynności wątroby
- Choroba alkoholowa
- Istotne zaburzenia czynności nerek
- Istniejące schorzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość

- lub istotna niedokrwistość
- Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia bądź zespół niedoboru odporności
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej oraz stwierdzona czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Nie należy stosować żywych szczepionek podczas leczenia metotreksatem.

Dodatkowo we wskazaniach nieonkologicznych

- Ciąża (patrz punkt 4.6).

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

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

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów produkt leczniczy stosuje się wyłącznie raz na tydzień.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić dzień przyjęcia na recepcie.

Lekarz przepisujący ten produkt leczniczy powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że metotreksat należy przyjmować tylko raz na tydzień.

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

##### Ostrzeżenia

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii z wykorzystaniem antymetabolitów.

Ze względu na możliwe śmiertelne lub ciężkie reakcje toksyczne lekarz powinien szczegółowo poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego oraz prowadzić stałą obserwację pacjenta. 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 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 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).

### 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 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 u mężczyzn - patrz punkt 4.6.

### Zalecane badania i środki ostrożności

#### Przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym włączeniem metotreksatu po przerwie w leczeniu

Należy wykonać pełną morfologię krwi wraz z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi, badanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny, albuminy w surowicy, zdjęcie RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i wirusowe zapalenie wątroby typu B i C.

#### Podczas leczenia

Poniższe badania należy wykonywać co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc; potem, w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta, co najmniej raz w miesiącu przez następnych sześć miesięcy, a następnie przynajmniej co trzy miesiące.

Częstsze badania kontrolne należy także rozważyć podczas zwiększania dawki. Szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku badania kontrolne należy wykonywać w krótszych odstępach czasu, w celu wykrycia wczesnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

- Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.
- Pełna morfologia krwi wraz z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi. Nawet dawki metotreksatu uważane za bezpieczne mogą nagle wywołać zahamowanie hematopoezy. W razie znacznego zmniejszenia liczby białych krwinek lub płytek krwi należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i włączyć odpowiednie leczenie wspomagające. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów i dolegliwości sugerujących możliwość zakażenia. U pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
- Badania czynności wątroby - należy zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów sugerujących hepatotoksyczność. Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli stwierdzono stałe lub znaczne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, w innych nieinwazyjnych badaniach stopnia zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby.

U 13-20% pacjentów opisywano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Stałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. Jeśli utrzymuje się wysoka aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminazy jest prawidłowa. Dlatego, oprócz badań laboratoryjnych czynności wątroby należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne w celu monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie u każdego pacjenta, mając na uwadze choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z wykonaniem biopsji. Czynniki ryzyka toksycznego działania na wątrobę obejmują 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.

W trakcie leczenia metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, jeżeli nie jest to bezwzględnie wskazane. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym należy ściślej kontrolować aktywność enzymów wątrobowych.

Najwyższą ostrożność należy zachować u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ w trakcie leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach wystąpiło zwłóknienie wątroby, bez okresowego żadnego zwiększenia aktywności transaminaz.

- Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, nie należy stosować metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem w umiarkowanie dużych i dużych dawkach w przypadku, gdy wartość pH moczu jest mniejsza niż 7,0. Co najmniej przez pierwsze 24 godziny po rozpoczęciu podawania metotreksatu należy sprawdzić zasadowość moczu, kontrolując wielokrotnie wartość pH (wartość wynosząca co najmniej 6,8).

- Ocena układu oddechowego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania objawów zaburzeń czynności płuc i w razie potrzeby wykonać badania czynności płuc. Objawy ze strony układu oddechowego (a zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub nieswoiste zapalenie płuc występujące w trakcie leczenia metotreksatem mogą być oznaką potencjalnie niebezpiecznego uszkodzenia i wymagać zaprzestania leczenia oraz starannego monitorowania. Chociaż obraz kliniczny jest zróżnicowany, u pacjentów z chorobami płuc wywołanymi przez metotreksat, zazwyczaj występuje gorączka, kaszel, duszność lub hipoksemia. Należy wykonać RTG klatki piersiowej, w celu wykluczenia zakażenia. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często połączone z eozynofilią, zgłaszane były wypadki zgonów. Należy poinformować pacjentów o ryzyku zapalenia płuc i pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem natychmiast po wystąpieniu uporczywego kaszlu lub utrzymującej się duszności.

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.

U pacjentów z objawami ze strony układu oddechowego należy przerwać leczenie metotreksatem i wykonać gruntowne badania (w tym RTG klatki piersiowej), aby wykluczyć zakażenie i zmiany nowotworowe. W razie podejrzenia, że choroba płuc jest spowodowana przez metotreksat, należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów i nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia metotreksatem.

Objawy ze strony układu oddechowego wymagają szybkiej diagnostyki i przerwania 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 odwracalne i obserwowano ich występowanie w przypadku przyjmowania wszystkich dawek (w tym także małych dawek wynoszących 7,5 mg na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc, wywołane zakażeniem *Pneumocystis jiroveci*, które może prowadzić do zgonu. U pacjentów z zaburzeniami oddechowymi, należy wziąć pod uwagę możliwość zakażenia *Pneumocystis jiroveci*.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby.

#### Zaburzenie czynności nerek i pacjenci z czynnikami ryzyka zaburzenia czynności nerek

Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia produktu leczniczego w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Jeśli istnieje możliwość zaburzenia czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) konieczne jest monitorowanie w krótszych odstępach czasu. 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 hematopozy (patrz punkt 4.5).

Jeśli występują czynniki ryzyka, takie, jak zaburzenia czynności nerek, w tym łagodne zaburzenie czynności nerek, nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Również odwodnienie może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu (patrz: monitorowanie czynności nerek).

#### Układ odpornościowy

Ze względu na działanie na układ odpornościowy metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepionek.

#### Chłoniaki złośliwe

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawniać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest wdrożenie leczenia lekami cytotoksycznymi.

#### Wysięk opłucnowy lub wodobrzusze

U pacjentów z wysiękiem opłucnowym i wodobrzuszem należy dokonać drenażu przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem (patrz punkt 4.2).

### Stany prowadzące do odwodnienia, takie, jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Stany prowadzące do odwodnienia, takie jak wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, mogą zwiększać stężenie metotreksatu i w konsekwencji nasilić jego toksyczność. W takich przypadkach należy przerwać leczenie metotreksatem do czasu ustąpienia objawów.

Ważne jest, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin od podania, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie jamy ustnej mogą być objawami toksycznego działania metotreksatu i wymagają przerwania leczenia. W przeciwnym razie może wystąpić krwotoczne zapalenie jelita i zgon z powodu perforacji jelita. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią krwawe wymioty, czarne zabarwienie stolca lub krew w stolcu.

### Suplementacja kwasu foliowego

Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności metotreksatu, konieczne może być podanie pacjentowi 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 B<sub>12</sub>, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B<sub>12</sub>.

### Preparaty witaminowe

Preparaty witaminowe lub inne leki zawierające kwas foliowy, kwas folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszyć skuteczność metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Zapalenie skóry i oparzenie słoneczne

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.

### Toksyczne działanie na skórę

Zgłaszano występowanie ciężkich, reakcji skórnych 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.

### Encefalopatia/leukoencefalopatia

Encefalopatię/leukoencefalopatię zgłaszano u pacjentów onkologicznych otrzymujących leczenie metotreksatem i nie można wykluczać ich występowania w przypadku leczenia metotreksatem we wskazaniach innych niż onkologiczne.

### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.

Tabletki te zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.



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

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym*

Ze względu na potencjalnie toksyczny wpływ na wątrobę, w trakcie terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy starannie monitorować pacjentów, w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych działania hepatotoksycznego, w tym ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy też powstrzymać się od spożycia alkoholu bądź znacząco je ograniczyć (patrz punkt 4.4).

Do produktów o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym należą np. retinoidy (np. acytretyna, etretynat), azatiopryna i leflunomid.

#### *Produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym*

W trakcie terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hematotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy starannie monitorować pacjentów, w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych działania hematotoksycznego, w tym ściśle kontrolować parametry morfologii krwi i liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.4).

Podawanie dodatkowych hematotoksycznych produktów leczniczych (np. metamizolu) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hematotoksycznych działań niepożądanych metotreksatu. Jednoczesne stosowanie leflunomidu zwiększa ryzyko pancytopenii.

W przypadku (wcześniejszego) stosowania produktów leczniczych, które mogą powodować działania niepożądane dotyczące szpiku kostnego (np. sulfonamidy, trimetoprym/sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia wyraźnych zaburzeń hematopoezy.

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

#### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie kwasu foliowego i produkty witaminowe zawierające kwas foliowy*

Jednoczesne stosowanie produktów powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trimetoprim-sulfametoksazol) może zwiększać toksyczność metotreksatu. Zaleca się zatem zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku występowania niedoboru kwasu foliowego. Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, zwiększając jego toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję oraz zapalenie jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooportunowego ciężkie, nieprzewidywalne działanie neurotoksyczne. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Wprawdzie jednoczesne stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może nasilić działanie metotreksatu i spowodować w ten sposób zwiększenie działań niepożądanych w wyniku hamowania syntezy kwasu foliowego przez sulfasalazynę, ale działania takie notowano jedynie u pojedynczych pacjentów w kilku badaniach.

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu (patrz punkt 4.4).

## Cyklosporyna

Cyklosporyna może nasilać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji w przypadku jednoczesnego zastosowania tego leku.

### Interakcje farmakokinetyczne

#### *Interakcje, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu*

Należy regularnie kontrolowanie pacjentów, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek metotreksatu z produktami leczniczymi, które zmniejszają wiązanie z białkami osocza, zmniejszają wydalanie metotreksatu lub powodują uszkodzenie nerek. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy rozważyć dostosowanie dawki metotreksatu. Przydatne może być monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy krwi.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, takie jak pętlowe leki moczopędne, a także pirazole (fenylbutazon) również mogą zmniejszyć wydalanie metotreksatu, zatem mogą wystąpić większe stężenia w surowicy, zwiększające toksyczność hematologiczną.

Metotreksat wiąże się z białkami osocza. Niektóre leki, takie, jak doustne leki hipoglikemizujące, tiazydowe leki moczopędne, sulfonamidy, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne leki antykoncepcyjne, pochodne amidopiryny, doksorubicyna, kwas p-aminobenzoowy, niektóre antybiotyki, jak penicyliny (np. amoksycylina), tetracykliny, chloramfenikol, zmniejszają jego wiązanie z białkami osocza, co może prowadzić do nasilenia działania toksycznego podczas jednoczesnego stosowania.

Istnieje również prawdopodobieństwo wystąpienia zwiększonej toksyczności w przypadku małych dawek metotreksatu, stosowanych w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub salicylanami. NLPZ mogą powodować uszkodzenie nerek.

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.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może prowadzić do interakcji. Jednoczesne stosowanie metotreksatu oraz omeprazolu skutkowało opóźnieniem w eliminacji metotreksatu. W jednym przypadku zgłoszono, że stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z pantoprazolem zahamowało eliminację nerkową metabolitu, 7-hydroksymetotreksatu, co wywołało ból oraz drżenie mięśni.

Penicyliny (np. amoksycylina), glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna oraz cefalotyna mogą, w odosobnionych przypadkach, zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, co może skutkować zwiększeniem stężenia metotreksatu w surowicy krwi oraz jednoczesnym wpływem toksycznym na układ krwiotwórczy i pokarmowy.

Podanie prokarbazyny podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach powoduje zwiększenie ryzyka zaburzenia czynności nerek. Również w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia klirensu metotreksatu.

#### *Interakcje, które mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia metotreksatu*

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych, indukujących enzymy (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) może zmniejszać ekspozycję na metotreksat i zmniejszać jego skuteczność. W przypadku leczenia skojarzonego należy rozważyć dostosowanie dawki metotreksatu. Przydatne może być monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy krwi.

Cholestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu, zakłócając krążenie wątrobowo-jelitowe. Jeśli nie można uniknąć podawania cholestyraminy, w miarę możliwości należy rozdzielić w czasie podanie dawki cholestyraminy i metotreksatu.

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.

#### *Wpływ metotreksatu na inne produkty lecznicze*

Metotreksat zwiększa stężenia merkaptopuryny w osoczu. W przypadku skojarzonego leczenia metotreksatem i merkaptopuryną konieczne może być zatem dostosowanie dawki.

Należy mieć świadomość zachodzenia interakcji farmakokinetycznych pomiędzy metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszone stężenie metotreksatu we krwi) oraz 5-fluorouracylem (podwyższony  $t_{1/2}$  5-fluorouracylu).

#### *Teofilina i kofeina*

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów gazowanych zawierających kofeinę, czarnej herbaty), ponieważ skuteczność metotreksatu może być zmniejszona na skutek możliwej interakcji metotreksatu i metyloksantyn na poziomie receptorów adenozytowych.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; należy monitorować stężenie teofiliny podczas jednoczesnego stosowania z metotreksatem.

#### *Ryzyko zakażenia i szczepienia*

Stosowanie żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących chemioterapię może prowadzić do ciężkich, skutkujących zgonem zakażeń (patrz punkt 4.3). Z uwagi na możliwy wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może osłabić skuteczność szczepień i powodować fałszywe wyniki badań oceniających odpowiedź immunologiczną (zabiegów immunologicznych rejestrujących reakcję immunologiczną). Podczas leczenia metotreksatem nie należy szczepić pacjenta żywymi szczepionkami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

#### *Radioterapia*

Radioterapia stosowana podczas leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości (patrz punkt 4.8).

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

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u 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 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 3 miesiące 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.

Opisywano prawidłowy przebieg ciąży, jeśli podawanie metotreksatu przzerwano przed zapłodnieniem.

W przypadku stosowania ze wskazań onkologicznych, metotreksatu nie należy podawać w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści z leczenia wobec potencjalnego ryzyka dla płodu. Jeżeli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zachodzi w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

## Karmienie piersią

Ponieważ metotreksat przenika do mleka kobiecego i może powodować wystąpienie objawów toksyczności u niemowląt karmionych piersią, leczenie w trakcie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zatem 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. 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 i obsługiwanie maszyn.

### **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 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.

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 (bardzo częstych) 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, 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.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależą od wielkości dawki oraz częstości podawania metotreksatu. Ponieważ jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet w przypadku podawania małych dawek, podstawowe znaczenie ma ściśle monitorowanie pacjentów przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4).

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych określono następująco: 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 Reaktywacja nieczynnego, przewlekłego zapalenia	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Posocznica prowadząca do śmierci
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Chłoniak <sup>1</sup>			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Małopłytkowość Niedokrwistość	Depresja szpiku kostnego Pancytopenia Agranulocytoza Zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Hipogammaglobulinemia Niedokrwistość aplastyczna Zaburzenia limfoproliferacyjne Neutropenia Powiększenie węzłów chłonnych	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne Reakcje alergiczne Wstrząs anafilaktyczny		Zahamowanie czynności układu immunologicznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia psychiczne			Depresja Dezorientacja	Wahania nastroju	Bezsensowność	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zmęczenie Senność	Drgawki Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niedowład połowiczy Porażenie	Obrzęk mózgu Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty). Podrażnienie Dyzartria Afazja Letarg Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych Nietypowe odczucia w obrębie głowy Ból, osłabienie mięśni	Encefalopatia/ Leukoencefalopatia

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					Parestezje/ niedoczulica Zmiana smaku (metaliczny posmak)	
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia	Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie Retinopatia	
Zaburzenia serca				Płyn w worku osierdziowym Zapalenie osierdzia Tamponada serca		
Zaburzenia naczyniowe			Krwawienia z nosa	Niedociśnienie tętnicze Zakrzepica z zatorami	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąż- szowe zapalenie pęcherzyków płucnych/ zapalenie płuc (może być zakończone zgonem)	Włóknienie śródmiąższowe	Porażenie oddychania Duszność Zapalenie gardła <sup>2</sup> Asthma oskrzelowa	Przewlekła, śródmiąższowa, obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel Wysięk w opłucnej	Zapalenie pęcherzyków płucnych Krwawienie pęcherzykowe <sup>3</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit <sup>4</sup>	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Nudności Wymioty Niestrawność Ból brzucha	Owrzodzenia jamy ustne Biegunka	Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki Zapalenie dziąseł Zapalenie jelit Smoliste stolce	Toksyczne rozdęcie okrężnicy Krwawe wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT)		Marskość wątroby Włóknienie wątroby i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby Zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi	Hepatotoksyczność Ostre zapalenie wątroby	Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki rumieniowate Wysypka Świąd Łysienie	Alergiczne zapalenie naczyń Opryszczkowe zmiany skórne Zespół Stevensa- Johnsona Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Powiększenie guzków reumatycznych Nasilone zmiany pigmentacyjne	Nasilone przebarwienia paznokci Nadwrażliwość na światło Trądzik Wybroczyny Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczykowej	Ostra zanokcica Teleangiektazje Czyraczność Wylewy podskórne Zapalenie gruczołów potowych	Złuszczenie skóry/ złuszczające zapalenie skóry

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
			skóry Zaburzenia gojenia się ran	Owrzodzenie skóry Oddzielenie się płytki paznokciowej		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Ból stawów Bóle mięśni	Złamanie kości przeciążeniowe		Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń limfoprolifera- cyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu Owrzodzenie pęcherza (może przebiegać z krwiomoczem) Niewydolność nerek Nefropatia	Skąpomocz, Bezmocz Zaburzenia elektrolitowe	Dyzuria Azotemia Zapalenie pęcherza moczowego Krwimocz Białkomocz	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Brak popędu płciowego Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników Przemijająca oligospermia, bezpłodność Wydzielina z pochwy Krwawienie z pochwy Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Dreszcze		Gorączka	Astenia Obrzęki
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 narażenia na metotreksat i promieniowanie ultrafioletowe

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

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

<sup>3</sup> Notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach.



- <sup>4</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.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu ma istotne znaczenie. Umożliwia ciągle monitorowanie bilansu korzyści względem ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego proszone są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy:

Toksyczność metotreksatu wpływa przede wszystkim na narządy krwiotwórcze oraz układ pokarmowy. Objawy obejmują leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenię, neutropenię, depresję szpiku kostnego, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenia w układzie pokarmowym oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów objawy przedawkowania nie były widoczne.

Istnieją zgłoszenia przypadków zgonów z powodu posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek oraz niedokrwistości aplastycznej.

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.

### Leczenie:

Folinian wapnia jest swoistym antidotum neutralizującym toksyczne działanie niepożądane metotreksatu.

W przypadku przypadkowego przedawkowania, pacjentowi należy w ciągu godziny podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia co najmniej równie dużą, jak otrzymana dawka metotreksatu.

Dla ustalenia odpowiedniej dawki folinianu wapnia i czasu trwania leczenia istotne znaczenie ma obserwacja zmian stężenia metotreksatu w surowicy.

Znaczne przedawkowanie wymaga nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Stwierdzono, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację metotreksatu. Uzyskano natomiast skuteczny klirens metotreksatu w badaniu, w którym zastosowano przerywaną hemodializę z użyciem dializatora wysokoprzepływowego.

## **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. Metotreksat przedostaje się do komórki

w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym syntetazę folilopoliglutaminanu prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego środka leczniczego 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 większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację komórek złośliwych, nie powodując 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 folianów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów DNA i RNA.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Działanie doustnie podawanego metotreksatu zależy od wielkości dawki. Maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte jest w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu 30 mg/m<sup>2</sup> lub mniejsze są wchłaniane szybko i całkowicie. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest wysoka (80–100%) przy dawkach 30 mg/m<sup>2</sup> lub mniejszych. W przypadku dawek powyżej 30 mg/m<sup>2</sup> wchłanianie staje się nieliniowe, a w przypadku dawek powyżej 80 mg/m<sup>2</sup> jest niecałkowite.

### Dystrybucja

Wiązanie metotreksatu z białkami osocza wynosi około 50%. Po rozprowadzeniu do tkanek w organizmie, wysokie dawki w postaci poliglutaminianów znajdują się zwłaszcza w wątrobie, nerkach oraz śledzionie, gdzie mogą pozostawać przez tygodnie lub miesiące. Metotreksat podawany w małych dawkach przenika do płynów w minimalnych ilościach.

### Metabolizm

Okolo 10% przyjmowanego metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

### Eliminacja

Wydalanie następuje głównie w niezmienionej formie, na drodze filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielenia w kanalikach bliższych.

Okolo 5–20% metotreksatu oraz 1–5% 7-hydroksymetotreksatu ulega eliminacji z żółcią w krążeniu jelitowo-żółciowym.

Okres połowicznej eliminacji w fazie końcowej wynosi około 6–7 godzin, chociaż obserwuje się znaczne zróżnicowanie (od 3 do 17 godzin). Okres półtrwania może wzrosnąć czterokrotnie u pacjentów, u których występuje utrata płynów do trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze).

### Specjalne grupy pacjentów

W przypadku niewydolności nerek eliminacja jest znacznie opóźniona.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne 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 małych rebusów nie stwierdzono występowania wad wrodzonych. Metotreksat działa mutagenie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące, że metotreksat

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  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Butelkę z tabletkami/blistry należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Butelka z HDPE zamknięta zakrętką propylenową (PP), z zabezpieczeniem lub bez zabezpieczenia przed dostępem dzieci.

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 i 100 tabletek.

10 mg: 10, 15, 25, 50 i 100 tabletek.

Blistry z PVC/Aluminium.

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 i 120 tabletek.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących bezpiecznego obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi. Każda osoba mająca styczność z metotreksatem powinna umyć ręce przed i po podaniu dawki. Podczas kontaktu z tabletkami metotreksatu należy używać jednorazowych rękawiczek. O ile to możliwe, kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią powinny unikać kontaktu z tabletkami metotreksatu.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu metotreksatu ze skórą lub błoną śluzową należy niezwłocznie umyć dokładnie skażone miejsce wodą z mydłem.

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

Przypadkowe spożycie przez dziecko może prowadzić do zgonu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi środków 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**

2,5 mg - Pozwolenie nr 23563  
10 mg - Pozwolenie nr 23564

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 listopada 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2023

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

31.03.2023