

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methofill, 2,5 mg, tabletki

Methofill, 10 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2,5 mg metotreksatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki zawiera 10 mg metotreksatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Methofill, 2,5 mg: żółta, okrągła, obustronnie wypukła niepowlekana tabletki o średnicy  $4,5 \pm 0,2$  mm, gładka po obu stronach.

Methofill 10 mg: żółta, niepowlekana, obustronnie wypukła tabletki w kształcie kapsułki o długości  $10,0 \pm 0,2$  mm i szerokości  $5,0 \pm 0,2$  mm z linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Methofill, tabletki wskazany jest do leczenia:

- czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych.
- ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, szczególnie plackowatej, która nie może być odpowiednio leczona za pomocą standardowych terapii a także czynne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
- podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) u dorosłych, młodzieży i 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.

#### Dawkowanie

Choroby reumatologiczne i dermatologiczne

**Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Methofill, tabletki:**

W leczeniu chorób reumatologicznych i dermatologicznych produkt Methofill, tabletki **należy przyjmować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu produktu Methofill (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Metotreksat przyjmuje się raz na tydzień.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że metotreksat należy stosować **wyłącznie raz na tydzień**.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić dzień przyjęcia na recepcie.

Dawkę i czas trwania leczenia ustala się indywidualnie na podstawie obrazu klinicznego stanu zdrowia pacjenta i tolerancji metotreksatu. Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, ciężkiej łuszczycy i ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów jest leczeniem długotrwałym.

Nie należy przekraczać dawki tygodniowej wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Dodatkowo wskazana jest jednoczesna suplementacja kwasu foliowego w dawce 5 mg dwa razy w tygodniu (z wyjątkiem dnia podania).

*Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Zalecana dawka początkowa to 7,5 - 15 mg metotreksatu raz na tydzień. W zależności od indywidualnej aktywności choroby i tolerancji przez pacjenta, dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po około 4-8 tygodniach. Po osiągnięciu pożądanego efektu leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej. Po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

*Dawkowanie u dorosłych z ciężkimi postaciami łuszczycy i dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Zaleca się podanie dawki testowej wynoszącej 2,5-5 mg na tydzień przed rozpoczęciem leczenia w celu wykrycia wczesnych działań niepożądanych. Jeśli po tygodniu wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych są prawidłowe, można rozpocząć leczenie. Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień. Dawkę metotreksatu należy zwiększać stopniowo, ale na ogół dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 25 mg. Zazwyczaj stosowana dawka to 10–25 mg, przyjmowana raz na tydzień. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Zwykle odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po około 4-8 tygodniach. Po osiągnięciu pożądanego efektu leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

*Leczenie onkologiczne*

*Dawkowanie 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., **podawana raz na tydzień**.

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 (patrz punkt 4.4).

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

#### Szczególne populacje

##### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4). Dawkę u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów należy dostosować w poniższy sposób. Zatwierdzone protokoły leczenia we wskazaniach onkologicznych powinny również uwzględniać poniższe:

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność bądź wykluczyć stosowanie metotreksatu u pacjentów z istotną chorobą wątroby, obecną lub w wywiadzie, zwłaszcza spowodowaną spożyciem alkoholu. Jeśli stężenie bilirubiny wynosi powyżej 5 mg/dl (85,5 mikromol/l), stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są niewystarczające dla tej grupy pacjentów.

#### Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zmniejszenie czynności wątroby i nerek oraz małe rezerwy kwasu foliowego, które pojawiają się wraz z wiekiem. Ponadto zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów w kierunku ewentualnych wczesnych objawów toksyczności (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 5.2).

#### Pacjenci z nagromadzeniem płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)

Okres półtrwania metotreksatu może ulec czterokrotnemu wydłużeniu u pacjentów z nagromadzeniem płynów w trzeciej przestrzeni, dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki, a w niektórych przypadkach nawet odstawienie metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Wielkość zmniejszenia dawki należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy można przyjmować z jedzeniem lub bez.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1

- Zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny powyżej 5 mg/dl (85,5 mikromol/l), patrz punkt 4.2]
- Nadużywanie alkoholu
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkt 4.2)
- Istniejące zaburzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość
- Niedobory odporności
- Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i HIV
- Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej i znane czynne owrzodzenia przewodu pokarmowego
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Nie należy stosować żywych szczepionek podczas leczenia metotreksatem

Dodatkowo ze wskazań nieonkologicznych.

Ciąża (patrz punkt 4.6)

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

Lekarz przepisujący lek powinien określić dzień przyjęcia na recepcie.

Lekarz przepisujący powinien upewnić się, że pacjenci rozumieją, że metotreksat należy przyjmować tylko raz w tygodniu. Pacjentów należy poinstruować, jak ważne jest przestrzeganie przyjmowania dawek raz na tydzień.

Pacjenci muszą być odpowiednio monitorowani podczas leczenia, aby objawy możliwych skutków toksycznych lub działań niepożądanych można było wykryć i ocenić z minimalnym opóźnieniem. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy, których wiedza i doświadczenie obejmuje leczenie antymetabolitami lub pod nadzorem takich lekarzy. Szczególnie ściśle monitorowanie pacjenta jest wskazane po wcześniejszej radioterapii (zwłaszcza miednicy), zaburzeniach czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii), pogorszeniu stanu ogólnego, a także w podeszłym wieku oraz u bardzo małych dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz prowadzący powinien szczegółowo poinformować pacjentów o ryzyku (w tym wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach toksyczności) oraz o zalecanych środkach bezpieczeństwa. Należy poinformować pacjentów, że muszą natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy przedawkowania i że objawy przedawkowania wymagają monitorowania (w tym regularnych badań laboratoryjnych).

Dawki większe niż 20 mg (10 ml) na tydzień mogą wiązać się ze znacznym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Ze względu na opóźnione wydalanie metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, osoby takie należy leczyć ze szczególną ostrożnością i tylko małymi dawkami metotreksatu (patrz punkt 4.2).

Metotreksat należy stosować tylko z dużą ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, zwłaszcza jeśli jest/była związana z alkoholem.

#### **Płodność**

Zgłaszano, że u ludzi metotreksat powoduje upośledzenie płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki w trakcie i przez krótki okres po przerwaniu leczenia, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie jego podawania. Efekty te wydają się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Teratogenność - ryzyko reprodukcyjne

Metotreksat powoduje u ludzi embriotoksyczność, poronienia i wady rozwojowe płodu. Dlatego z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na reprodukcję, utratę ciąży i wrodzone wady rozwojowe (patrz punkt 4.6).

W przypadku wskazań nieonkologicznych przed zastosowaniem metotreksatu należy potwierdzić brak ciąży. Jeśli leczone są kobiety w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po nim należy stosować skuteczną antykoncepcję.

Porady dla mężczyzn dotyczące antykoncepcji mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia lub wznowieniem leczenia po okresie rekonwalescencji

Morfologia krwi z rozmazem krwi i płytki krwi, enzymy wątrobowe, bilirubina, albumina w surowicy, RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy wykluczyć gruźlicę oraz wirusowe zapalenie wątroby typu B i C.

Podczas leczenia

Poniższe badania należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie co dwa tygodnie przez miesiąc. Później, w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta, co najmniej raz w miesiącu przez kolejne sześć miesięcy, a następnie co najmniej co trzy miesiące.

W przypadku zwiększenia dawki należy wziąć pod uwagę zwiększenie częstości monitorowania. Szczególnie pacjentów w podeszłym wieku należy monitorować w krótkich odstępach czasu w kierunku wczesnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

- Badanie jamy ustnej i gardła w kierunku zmian błony śluzowej.
- Pełna morfologia krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi. Zahamowanie czynności hematopoezy wywołane przez metotreksat może wystąpić nagle i po pozornie bezpiecznych dawkach. Każde znaczne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi sugeruje natychmiastowe przerwanie leczenia i odpowiednie leczenie wspomagające. Należy zachęcać pacjentów do zgłaszania lekarzowi wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zakażenie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie hematotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid), należy ściśle monitorować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
- Testy czynnościowe wątroby. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby.

Przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u 13-20% pacjentów. Trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność.

W przypadku utrzymującego się wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminaz pozostaje w normie. Dlatego oprócz testów czynnościowych należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby.

Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją.

Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujący się wzrost aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątroby w wywiadzie, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie, cukrzycę, otyłość i wcześniejszy kontakt z hepatotoksycznymi lekami lub substancjami chemicznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach dochodziło do rozwoju marskości wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz.

- Czynność nerek należy monitorować za pomocą badań czynności nerek i analizy moczu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, dawkę należy zmniejszyć. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, nie należy podawać metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.3). Nie należy rozpoczynać leczenia umiarkowanie dużymi i dużymi dawkami metotreksatu przy wartościach pH moczu poniżej 7,0. Alkaliczność moczu należy badać poprzez powtarzane monitorowanie pH (wartość większa lub równa 6,8) przez co najmniej pierwsze 24 godziny po rozpoczęciu podawania metotreksatu.

- Ocena układu oddechowego. Pacjentów należy obserwować w kierunku objawów zaburzeń czynności płuc, a w razie potrzeby należy wykonać badania czynności płuc. Objawy płucne (szczególnie suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie płuc, które występuje podczas leczenia metotreksatem, mogą być oznaką potencjalnie niebezpiecznego uszkodzenia i wymagają przerwania leczenia oraz starannego monitorowania. Chociaż obraz kliniczny jest zmienny, pacjenci z chorobami płuc wywołanymi przez metotreksat zwykle mają gorączkę, kaszel, duszność lub hipoksemię. Aby wykluczyć zakażenie, należy wykonać RTG klatki piersiowej. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często w połączeniu z eozynofilią krwi. Zgłaszano przypadki zgonów. Pacjentów należy poinformować o zagrożeniach związanych z zapaleniem płuc i zalecić, aby w przypadku wystąpienia uporczywego kaszlu lub duszności natychmiast skontaktowali się z lekarzem.

Ponadto zgłaszano krwawienie pęcherzykowe podczas stosowania metotreksatu we wskazaniach reumatologicznych i powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń i innymi chorobami współistniejącymi. W przypadku podejrzenia krwawienia pęcherzykowego należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań w celu potwierdzenia rozpoznania.

Należy przerwać stosowanie metotreksatu u pacjentów z objawami płucnymi i wykonać natychmiastowe badanie (w tym RTG klatki piersiowej) w celu wykluczenia zakażenia i guzów. Jeśli podejrzewana jest choroba płuc wywołana przez metotreksat, należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami i nie wznawiać leczenia metotreksatem.

Objawy płucne wymagają szybkiej diagnozy i przerwania leczenia metotreksatem. Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie płuc, mogą wystąpić nagle i w dowolnym momencie leczenia. Nie zawsze są całkowicie odwracalne i były już obserwowane przy wszystkich dawkach (w tym przy małych dawkach 7,5 mg (3,75 ml) na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, które również może zakończyć się zgonem. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ze strony płuc, należy wziąć pod uwagę możliwość zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

Szczególną ostrożność należy zachować również w przypadku nieaktywnych zakażeń przewlekłych (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ponieważ może dojść do aktywacji tych zakażeń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub ryzykiem zaburzeń czynności nerek

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki dlatego należy spodziewać się zwiększonych stężeń w przypadku zaburzeń czynności nerek, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Jeśli istnieje możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku), monitorowanie powinno odbywać się w krótszych odstępach czasu. Dotyczy to w szczególności przypadków jednoczesnego podawania produktów leczniczych, które wpływają na eliminację metotreksatu, powodują uszkodzenie nerek (np. NLPZ) lub mogą prowadzić do zaburzeń hematopoezy.

W przypadku obecności czynników ryzyka, w tym łagodnych zaburzeń czynności nerek, nie zaleca się jednoczesnego stosowania z NLPZ. Odwodnienie może również nasilać toksyczność metotreksatu (patrz: Monitorowanie czynności nerek).

#### Układ odpornościowy

Ze względu na wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienia i wpływać na wyniki badań immunologicznych. Nie należy wykonywać jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami.

#### Złośliwe chłoniaki

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą wystąpić chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeśli chłoniaki nie ustąpią samoistnie, należy rozpocząć leczenie cytotoksyczne.

#### Wysięk opłucnowy lub wodobrzusze

U pacjentów z wysiękiem do opłucnej i otrzewnej należy dokonać drenażu przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem (patrz punkt 4.2).

#### Stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie jamy ustnej

Dolegliwości powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie jamy ustnej, mogą zwiększać toksyczność w wyniku podwyższonego stężenia substancji czynnej. W takim przypadku leczenie metotreksatem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów.

Ważne jest, aby określić jakiejkolwiek zwiększenie stężenia substancji czynnej w ciągu 48 godzin leczenia, ponieważ w przeciwnym razie może wystąpić nieodwracalne działanie toksyczne metotreksatu.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie jamy ustnej mogą być objawami działania toksycznego i wymagać przerwania leczenia. W przeciwnym razie może wystąpić krwotoczne zapalenie jelit i zgon z powodu perforacji jelita. W przypadku wystąpienia krwawych wymiotów, czarnych stolców lub krwi w stolcu, leczenie należy przerwać.

#### Suplementacja kwasem foliowym

Jeśli wystąpi ostra toksyczność metotreksatu, pacjenci mogą wymagać leczenia kwasem folinowym. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycą, suplementacja kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć toksyczne działanie metotreksatu, np. objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie jamy ustnej, łysienie i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Przed rozpoczęciem suplementacji kwasem foliowym zaleca się sprawdzenie poziomu witaminy B<sub>12</sub>, szczególnie u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ spożycie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B<sub>12</sub>.

#### Produkty witaminowe

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

#### Zapalenie skóry i oparzenia słoneczne

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić nawroty zapalenia skóry wywołane promieniowaniem

i oparzenia słoneczne (reakcje przypominające). Zmiany łuszczycowe mogą się nasilić podczas narażenia na promieniowanie UV i jednoczesnego podawania metotreksatu.

#### Toksyczność skórna

Po pojedynczej lub wielokrotnych dawkach metotreksatu zgłaszano ciężkie, czasami śmiertelne reakcje skórne, w tym martwicę toksyczno-rozpływną naskórka (zespół Lyella) lub zespół Stevensa Johnsona.

#### Encefalopatia/leukoencefalopatia

Ponieważ u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych metotreksatem występowały przypadki encefalopatii/leukoencefalopatii, nie można tego wykluczyć również u pacjentów ze wskazaniami nienowotworowymi.

#### 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, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

Ryzyko wystąpienia interakcji między NLPZ a metotreksatem należy wziąć pod uwagę u pacjentów otrzymujących małą dawkę metotreksatu, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek. Jeśli wymagane jest leczenie skojarzone, należy monitorować morfologię krwi i czynność nerek. Należy zachować ostrożność, jeśli NLPZ i metotreksat są podawane w ciągu 24 godzin, ponieważ w takim przypadku stężenie metotreksatu w osoczu może wzrosnąć, a w rezultacie może nasilić się działanie toksyczne. Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie NLPZ, w tym kwasu salicylowego, powodowało zmniejszenie wydzielania metotreksatu w kanalikach i odpowiednio nasilało jego działanie toksyczne. Jednak w badaniach klinicznych, w których NLPZ i kwas salicylowy podawano jako leczenie uzupełniające u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie obserwowano nasilenia działań niepożądanych. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów takimi produktami leczniczymi można kontynuować podczas leczenia małymi dawkami metotreksatu, ale tylko pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci przyjmujący potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze podczas leczenia metotreksatem (np. leflunomid, azatiopryna, sulfasalazyna i retinoidy) powinni być ściśle monitorowani w kierunku nasilenia hepatotoksyczności. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4). Regularne spożywanie alkoholu i podawanie dodatkowych leków o działaniu hepatotoksycznym zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia hepatotoksycznych działań niepożądanych metotreksatu.

Podawanie dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych (np. metamizol) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hepatotoksycznych działań niepożądanych metotreksatu. Należy wziąć pod uwagę interakcje farmakokinetyczne między metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszone stężenie metotreksatu w surowicy) i 5-fluoruracylem (wydłużony okres półtrwania 5-fluoruracylem).

Salicylany, fenylobutazon, difenylhydantoina (= fenytoina), barbiturany, środki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne amidopiryny, sulfonamidy, diuretyki tiazydowe, doustne leki hipoglikemizujące, doksorubicyna i p-aminobenzoesan wypierają metotreksat z wiązania z albuminami surowicy, a tym samym zwiększają jego biodostępność i toksyczność



(pośrednie zwiększenie dawki).

Probenecyd i słabe kwasy organiczne mogą również zmniejszać cewkowe wydzielanie metotreksatu, a tym samym powodować pośrednie zwiększenie dawki.

Antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna, mogą w indywidualnych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu i spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy, któremu towarzyszy toksyczność hematologiczna i żołądkowo-jelitowa.

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.

W przypadku (wcześniejszego) leczenia produktami leczniczymi, które mogą powodować działania niepożądane w obrębie szpiku kostnego (np. sulfonamidy, trimetoprym/sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń hematopoezy.

Jednoczesne stosowanie leków, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trimetoprim/sulfametoksazol) może powodować zwiększenie toksyczności metotreksatu. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z istniejącym wcześniej niedoborem kwasu foliowego.

Z drugiej strony, jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających kwas foliowy lub preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub pochodne może osłabić skuteczność metotreksatu.

Połączenie metotreksatu i sulfasalazyny może nasilać działanie metotreksatu, ponieważ sulfasalazyna hamuje syntezę kwasu foliowego. Może to powodować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, chociaż w kilku badaniach obserwowano to jedynie u pojedynczych pacjentów.

Cyklosporyna może zwiększać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji po jednoczesnym zastosowaniu tych leków.

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, co skutkuje większą toksycznością, np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresją i zapaleniem jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooponowego: ostrą, nieprzewidywalną neurotoksycznością. Pomimo że działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może powodować interakcje: Jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu powodowało opóźnienie wydalania metotreksatu przez nerki. W jednym przypadku, w którym metotreksat był skojarzony z pantoprazolem, doszło do zahamowania wydalania metabolitu 7-hydroksymetotreksatu przez nerki i wystąpiły bóle mięśni oraz dreszcze.

Stosowanie prokarbazyny podczas leczenia dużymi dawkami metotreksatu zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń lub czynności nerek

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje z kofeiną, czarna herbata), ponieważ działanie metotreksatu może ulegać osłabieniu wskutek możliwej interakcji między metotreksatem i metyloksantynami na receptorach adenozyiny.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększać ryzyko pancytopenii.

Szczególnie w przypadku operacji ortopedycznych, w których ryzyko zakażenia jest wysokie, należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego metotreksatem i lekami o działaniu immunomodulującym.

Cholestyramina może zwiększać pozanerkową eliminację metotreksatu poprzez zakłócanie krążenia jelitowo-wątrobowego.

Należy wziąć pod uwagę możliwość opóźnienia klirensu metotreksatu podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi.

Radioterapia podczas stosowania metotreksatu może zwiększać ryzyko wystąpienia martwicy tkanek miękkich lub kości.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny. Dlatego podczas jednoczesnego leczenia metotreksatem należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy.

Skojarzone podawanie merkaptopuryny i metotreksatu może zwiększyć biodostępność merkaptopuryny, prawdopodobnie w wyniku zahamowania jej metabolizmu.

Ze względu na możliwy wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedury immunologiczne w celu oceny reakcji immunologicznej). Podczas leczenia metotreksatem należy unikać jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

**Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

Kobiety nie mogą zajść w ciążę podczas leczenia metotreksatem, a w trakcie leczenia metotreksatem i co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinny stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku wad rozwojowych związanych z metotreksatem. Należy z całą pewnością wykluczyć ciążę, podejmując odpowiednie działania, np. test ciążowy. W trakcie leczenia testy ciążowe należy powtarzać, jeśli jest to klinicznie wymagane (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porady w zakresie zapobiegania i planowania ciąży.

**Antykoncepcja u mężczyzn**

Nie wiadomo, czy metotreksat przenika do nasienia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat ma działanie genotoksyczne, więc nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania genotoksycznego na plemniki. Ograniczone dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych lub poronienia po ekspozycji ojca na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg na tydzień). W przypadku wyższych dawek nie ma wystarczających danych, aby oszacować ryzyko wystąpienia wad rozwojowych lub poronienia po ekspozycji u ojca.

W ramach środków ostrożności zaleca się aktywnym seksualnie mężczyznom lub ich partnerkom stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia pacjenta i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu przyjmowania metotreksatu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani przez 3 miesiące po odstawieniu metotreksatu.

**Ciąża**

Stosowanie metotreksatu w ciąży ze wskazań nieonkologicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli ciąża wystąpi w trakcie leczenia metotreksatem i do sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy zasięgnąć porady lekarza odnośnie ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko związanego z leczeniem oraz wykonać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu. W badaniach na zwierzętach metotreksat wykazywał toksyczny wpływ na reprodukcję, zwłaszcza w pierwszym trymestrze (patrz punkt 5.3). Wykazano, że u ludzi metotreksat ma działanie teratogenne. Zgłaszano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. twarzoczaszki, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego i kończyn).

U ludzi metotreksat jest silnym teratogenem, który w przypadku ekspozycji podczas ciąży zwiększa ryzyko samoistnych poronień, zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego i wad wrodzonych.

- Poronienia samoistne odnotowano u 42,5% kobiet w ciąży, które otrzymały metotreksat w małych dawkach (mniej niż 30 mg na tydzień), w porównaniu z 22,5% u pacjentek z analogiczną chorobą, leczonych innymi lekami niż metotreksat.

- Poważne wady wrodzone wystąpiły u 6,6% żywych urodzeń kobiet narażonych na leczenie małymi dawkami metotreksatu (mniej niż 30 mg na tydzień) w czasie ciąży, w porównaniu z około 4% żywych urodzeń u pacjentek z analogiczną chorobą, leczonych innymi lekami niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w czasie ciąży na dawki metotreksatu powyżej 30 mg na tydzień, ale oczekuje się wyższego odsetka samoistnych poronień i wrodzonych wad rozwojowych, w szczególności przy dawkach powszechnie stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

Metotreksat stosowany we wskazaniach onkologicznych nie powinien być stosowany podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do możliwego ryzyka dla płodu. Jeśli lek jest stosowany w ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

#### **Płodność**

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Zgłaszano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. W większości przypadków efekty te wydają się odwracalne po przerwaniu leczenia. W przypadku wskazań onkologicznych, kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się, jeśli to możliwe, skonsultowanie się z poradnią genetyczną przed rozpoczęciem leczenia, a mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej możliwości zachowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ metotreksat może działać genotoksycznie w wyższych dawkach (patrz. punkt 4.4).

#### **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.

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

W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. zmęczenie i zawroty głowy. Produkt leczniczy Methofill wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Ogólnie uważa się, że występowanie i nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki.

W leczeniu przeciwnowotworowym, dominującymi toksycznymi działaniami metotreksatu ograniczającymi dawkę są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Nasilenie tych reakcji zależy od dawki, sposobu i czasu stosowania metotreksatu. Zapalenie błony śluzowej zwykle pojawia się około 3 do 7 dni po podaniu metotreksatu, a leukopenia i trombocytopenia kilka dni później. U pacjentów z nienaruszonymi mechanizmami eliminacji zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błony śluzowej zwykle ustępuje w ciągu 14 do 28 dni.

Najcięższe działania niepożądane metotreksatu obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucną, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, bóle brzucha, nudności, utrata apetytu) i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (np. zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny). Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, bóle głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd.

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstości podawania metotreksatu. Działania niepożądane mogą jednak wystąpić nawet przy małych dawkach, dlatego ważne jest, aby lekarz prowadzący starannie monitorował pacjentów (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze (patrz punkt 4.9). Leczenie metotreksatem należy wznowić jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności, po dokładnym rozważeniu konieczności leczenia i zwiększonej czujności pod względem ewentualnego nawrotu toksyczności.

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Chłoniak <sup>1</sup>			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	Pancytopenia agranulocytoza, zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Zahamowanie czynności szpiku kostnego (ciężki przebieg), niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne <sup>2</sup> , eozynofilia, neutropenia powiększenie węzłów chłonnych	Krwotoki

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zmęczenie, senność	Drgawki, zawroty głowy, dezorientacja	Niedowład połowiczny, niedowład	Obrzęk mózgu, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (paraliż, wymioty), letarg, przemijające niewielkie zaburzenia poznawcze, psychozy, afazja, ból, osłabienie mięśni lub parestezja, niedoczulica, zmiany smaku (metaliczny smak), rozdrażnienie, dyzartria, nietypowe doznania w obrębie głowy, szumy uszne	Encefalopatia/leukoencefalopatia
Zaburzenia oka				Poważne zaburzenia widzenia	Retinopatia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca		
Zaburzenia naczyniowe				Reakcje zakrzepowozatorowe (w tym zakrzepica tętnicza i zakrzepica naczyń mózgu, zakrzepowe		

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
				zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich nóg, zakrzepica żył siatkówki, zatorowość płucna), niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc (może być śmiertelne)	Zwłóknienie płuc	Porażenie oddechu, reakcje podobne do astmy oskrzelowej, takie jak kaszel, duszność i zmiany patologiczne w badaniach czynności płuc, zapalenie gardła	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i inne zakażenia płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy	Krwawienie pęcherzykowe <sup>3</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit <sup>3</sup>	Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, niestrawność	Biegunka	Owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, zapalenie jelit, zaburzenia wchłaniania, smoliste stolce, zapalenie dziąseł	Toksyczne rozdęcie okrężnicy, krwawe wymioty	

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AlAT [GPT], AspAT [GOT], fosfataza alkaliczna i bilirubina)		Stłuszczenie wątroby, zwłóknienie i marskość wątroby, zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne uszkodzenie wątroby	Ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby, reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby,	Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby <sup>4</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, wysypka, świąd	Ciężkie objawy toksyczne: zapalenie naczyń, opryszczkowate wykwity skórne, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zwiększenie guzków reumatycznych, bolesne nadżerki blaszki łuszczycowej, nadwrażliwość na światło, zwiększona pigmentacja skóry, wypadanie włosów, utrudnione gojenie się ran, pokrzywka	Nasilone zmiany pigmentacyjne paznokci, onycholiza, trądzik, wybroczyny, siniaki, rumień wielopostaciowy, skórne wykwity rumieniowe, możliwość nasilenia zmian łuszczycowych podczas jednoczesnej terapii UV, możliwość wystąpienia popromienne go zapalenia skóry i oparzeń słonecznych jako „reakcji przypominających”	Ostra zanokcica, czyraki, teleangiektazje, zapalenie gruczołów potowych	Złuszczenie skóry/złuszczające zapalenie skóry

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza, bóle stawów, bóle mięśni	Złamania naprężeńowe		Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń mieloproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Nefropatia, zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (z możliwym krwimoczem), dyzuria	Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, azotemia	Białkomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania	Niepłodność, utrata libido, impotencja, upławy, ginekomastia	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne (czasami śmiertelne)	Półpasiec	Posocznica Zakażenia wywołane wirusem cytomegalii	Nokardioza, histoplazmoza, kryptokokoz, rozсіяna opryszczka pospolita
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, gorączka, dreszcze		Immunosupresja, alergiczne zapalenie naczyń (ciężki objaw toksyczny), hipogammaglobulinemia	
Zaburzenia hormonalne				Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			Depresja	Wahania nastroju	Bezsensowność	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu					Gorączka	Obrzęk



	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
podania						

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

<sup>2</sup> chłoniak/zaburzenia limfoproliferacyjne: opisywano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które w wielu przypadkach ustąpiły po przerwaniu leczenia metotreksatem.

<sup>3</sup> zgłoszono w przypadku metotreksatu stosowanego we wskazaniach reumatologicznych i pokrewnych

<sup>4</sup> patrz uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4

#### Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będzie taka sama, jak u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

#### Objawy przedawkowania

Objawy po przedawkowaniu doustnym dotyczą głównie układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego.

Objawy obejmują leukocytopenię, trombocytopenię, niedokrwistość, pancytopenię, neutropenię, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego. Zgłaszano przypadki przedawkowania, niekiedy zakończone zgonem, z powodu omyłkowego doustnego przyjmowania metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień.

W takich przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Istnieją doniesienia o zgonach z powodu posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i niedokrwistości aplastycznej.

#### Postępowanie terapeutyczne w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistym antidotum neutralizującym toksyczne działanie metotreksatu.

W razie przypadkowego przedawkowania należy w ciągu 1 godziny podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub większą od niewłaściwej dawki metotreksatu, a następnie kontynuować podawanie do momentu, gdy stężenie metotreksatu w surowicy spadnie poniżej  $10^{-7}$  mol/l.

W przypadku znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano,

że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie poprawiają eliminacji metotreksatu. Zgłaszano, że skuteczne usuwanie metotreksatu uzyskuje się podczas ostrej przerywanej hemodializy przy użyciu wysokoprzepływowego dializatora.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04 AX03

#### Mechanizm działania

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do klasy cytotoksycznych substancji czynnych. Działa poprzez konkurencyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, a tym samym hamuje syntezę DNA.

Do tej pory nie udało się wyjaśnić czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego lub immunosupresyjnego, czy też do działania tego przyczynia się wywołany przez metotreksat zwiększenie pozakomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu odczynu zapalnego.

Tkanki o dużej zdolności proliferacji, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry i błona śluzowa, są na ogół bardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Proliferacja komórek jest zwykle większa w nowotworach złośliwych niż w prawidłowej tkance, a zatem metotreksat może wywierać długotrwały wpływ na rozrost nowotworowy bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowej tkanki.

W łuszczycy proliferacja komórek nabłonka jest znacznie zwiększona w porównaniu z prawidłową skórą. Ta różnica szybkości proliferacji komórek jest punktem wyjścia do stosowania metotreksatu w szczególnie ciężkiej, uogólnionej, opornej na leczenie łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. Przy podawaniu w małych dawkach (7,5 mg/m<sup>2</sup> do 80 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała), średnia dostępność biologiczna metotreksatu wynosi około 70%, ale możliwe są znaczne różnice między- i wewnątrzsobnicze (25-100%).

Maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu 1-2 godzin.

Dane z randomizowanego badania u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (w wieku od 2,8 do 15,1 lat) wskazują na większą dostępność biologiczną metotreksatu po podaniu doustnym na czczo. U dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC (stężenia osoczowego metotreksatu w zależności od czasu) zwiększało się wraz z wiekiem dzieci i było mniejsze niż u dorosłych. Znormalizowana względem dawki wartość AUC metabolitu 7 hydroksymetotreksatu nie była zależna od wieku.

#### Dystrybucja

Metotreksat wiąże się z białkami surowicy w około 50%. Po dystrybucji do tkanek, gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które mogą być zatrzymywane przez tygodne lub miesięce.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 6-7 godzin, jednak mogą występować znaczne różnice (3-17 godzin). Okres półtrwania może być wydłużony nawet czterokrotnie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze).

## Metabolizm

Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

## Eliminacja

Wydalanie następuje głównie w postaci niezmienionej w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania w kanalikach proksymalnych nerek.

Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu jest wydalone z żółcią. Występuje wyraźne krążenie jelitowo-wątrobowe.

Eliminacja u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest znacznie opóźniona. Obecnie nie jest znany wpływ zaburzeń czynności wątroby na wydalenie.

Metotreksat przenika przez barierę łożyskową u szczurów i małp.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej na myszach, szczurach i psach, obserwowano toksyczne skutki w postaci zmian żołądkowo-jelitowych, zahamowania czynności szpiku kostnego i hepatotoksyczności.

### Genotoksyczność i rakotwórczość

Długoterminowe badania na szczurach, myszach i chomikach nie wykazały działania rakotwórczego metotreksatu. Metotreksat indukuje mutacje genów i chromosomów *in vitro* i *in vivo*. Istnieje podejrzenie działania mutagennego na ludzi.

### Toksyczność wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Zaobserwowano działanie teratogenne u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małp rebus nie wystąpiły wady rozwojowe porównywalne do tych obserwowanych u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Laktoza jednowodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk  
Magnezu stearynian

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blister PCV/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 lub 100 tabletek.

Blister jednodawkowy PVC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10 x1, 12x1, 15x1, 20x1, 24x1, 25x1, 28x1, 30x1, 50x1 lub 100x1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących bezpiecznego obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi. Podczas kontaktu z tabletkami metotreksatu należy używać jednorazowych rękawiczek. O ile to możliwe, kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z tabletkami metotreksatu.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

2,5 mg, pozwolenie nr: 24338

10 mg, pozwolenie nr: 24339

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2021

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

06.03.2023