

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methotrexat Cipla, 2,5 mg, tabletki

Methotrexat Cipla, 10 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 2,5 mg: każda tabletki zawiera 2,5 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki 2,5 mg zawiera 12,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Tabletki 10 mg: każda tabletki zawiera 10 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki 10 mg zawiera 50 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 2,5 mg: żółta, okrągła obustronnie wypukła tabletki niepowlekana o wielkości 4,5 mm ± 0,2 mm, gładka po obu stronach

Tabletki 10 mg: żółta, obustronnie wypukła, niepowlekana tabletki w kształcie kapsułki o długości 10,0 mm ± 0,2 mm i szerokości 5,0 mm ± 0,2 mm, z linią podziału po środku po jednej stronie, gładka po drugiej stronie. 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

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych.
- Ciężkie postacię łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postacię plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające; oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy przyjmować raz w tygodniu. Nie należy przekraczać dawki tygodniowej tego produktu leczniczego ze względu na ryzyko toksyczności w łuszczycy i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Lekarz może określić na receptce dzień przyjmowania.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5–15 mg raz na tydzień. Planowaną dawkę tygodniową można również podawać w trzech dawkach podzielonych w ciągu 36 godzin. Schemat dawkowania może być stopniowo dostosowywany do osiągnięcia optymalnej reakcji pacjenta na leczenie, ale nie powinien przekraczać całkowitej dawki tygodniowej 20 mg. Następnie należy zmniejszyć dawkę do możliwie najmniejszej skutecznej dawki produktu, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5–5,0 mg w celu wykluczenia wystąpienia niespodziewanych objawów toksyczności. Jeżeli wyniki wykonanych po tygodniu badań laboratoryjnych będą prawidłowe, można rozpocząć leczenie. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5–15 mg raz na tydzień. Planowaną dawkę tygodniową można również podawać w trzech dawkach podzielonych w ciągu 24 godzin. W razie potrzeby całkowitą dawkę tygodniową można zwiększyć do 25 mg. Następnie należy ją w jak największym stopniu zmniejszyć, zależnie od reakcji terapeutycznej, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu od 4 do 8 tygodni.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Metotreksat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy skorygować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20	Nie wolno stosować metotreksatu

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Jeżeli w ogóle metotreksat zostanie podany pacjentom z istotną czynną lub przebytą chorobą wątroby, zwłaszcza spowodowaną alkoholem, należy go stosować z największą ostrożnością.

Metotreksatu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla tej populacji.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.;
- Znaczące zaburzenia czynności wątroby;
- Alkoholizm;
- Znaczące zaburzenia czynności nerek;
- Istniejące wcześniej choroby układu krwiotwórczego, takie jak: hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość;
- Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia i zespoły niedoborów odporności;
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- W trakcie leczenia metotreksatem nie należy szczepić pacjentów żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet zakończonych zgonem objawów toksyczności, pacjent musi być w pełni poinformowany o ponoszonym ryzyku i musi znajdować się pod stałą obserwacją.

Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często połączone z eozynofilią, zgłaszane były przypadki zgonów. Typowe objawy obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy nieproduktywny kaszel) oraz gorączkę – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej wizyty kontrolnej. Należy poinformować pacjentów o ryzyku zapalenia pęcherzyków płucnych i pouczyć ich o konieczności skontaktowania się z lekarzem natychmiast w przypadku wystąpienia ciągłego kaszlu lub duszności. U pacjentów z objawami płucnymi należy odstawić metotreksat i wykonać gruntowne badania, aby wykluczyć zakażenie. Jeśli podejrzewana choroba płuc jest spowodowana przez metotreksat, należy podjąć leczenie kortykosteroidami i nie wolno wznawiać leczenia metotreksatem.

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

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

Pacjenta należy jasno poinformować, że w ramach leczenia łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów lek podaje się w większości przypadków raz na tydzień. Pacjent powinien mieć świadomość wagi przyjmowania leku raz w tygodniu i że nieprawidłowe podawanie leku raz na dobę może doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych. Lekarz może określić na receptce dzień przyjmowania.

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wykonać morfologię krwi z rozmazem. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku znacznego zmniejszenia liczby leukocytów

lub płytek krwi. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie zakażenia.

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

Badania czynnościowe wątroby: szczególną uwagę należy poświęcić wystąpieniu uszkodzenia wątroby. Należy przerwać lub nie rozpoczynać leczenia metotreksatem, jeżeli wystąpi (lub rozwinię się podczas leczenia) jakakolwiek nieprawidłowość w badaniach czynnościowych wątroby lub w obrazie histopatologicznym wątroby. Nieprawidłowości takie powinny ulec normalizacji w ciągu dwóch tygodni, po których można ponownie podjąć leczenie. Decyzja należy do lekarza.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: donoszono o przemijającym zwiększeniu aktywności aminotransferaz do dwu- trzykrotnego przekroczenia górnej granicy normy u pacjentów w 13–20% przypadków. W razie stałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych działających hepatotoksycznie chyba, że istnieje bezwzględna konieczność. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożywanie alkoholu (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów równocześnie przyjmujących inne hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid). Jest to również konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania hepatotoksycznych produktów leczniczych (np. leflunomidu).

Nie ma dowodów, które przemawiałyby za koniecznością wykonania biopsji wątroby w ramach monitorowania toksyczności wątrobowej w przypadku stosowania leku we wskazaniach reumatologicznych. Podczas długotrwałego stosowania metotreksatu z uwagi na jego hepatotoksyczność należy ocenić konieczność wykonania biopsji wątroby.

Okazało się przydatne rozróżnianie pacjentów ze zwykłym i ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnym standardem wiedzy medycznej, biopsja wątroby nie jest konieczna przed podaniem skumulowanej dawki 1,0–1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Czynniki ryzyka to przede wszystkim:

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

i dodatkowo (o potencjalnie mniejszym znaczeniu):

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

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji wątroby w trakcie lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia metotreksatem. Ponieważ niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2–4 miesiącach, pierwszą biopsję można wykonać po upływie pewnego czasu od tej początkowej fazy. Należy ją wykonać, gdy można założyć, że leczenie będzie prowadzone przez dłuższy czas.

Zalecane jest powtórzenie biopsji wątroby po podaniu skumulowanej dawki 1,0–1,5 g.

W następujących przypadkach biopsja wątroby nie jest konieczna:

- pacjenci w podeszłym wieku,
- pacjenci z ostrą chorobą,
- pacjenci z przeciwwskazaniem do wykonania biopsji wątroby (np. niestabilność układu krążenia, zaburzenia parametrów krzepnięcia krwi),
- pacjenci z krótką oczekiwaną długością życia.

Częstsze badania kontrolne mogą być niezbędne:

- w początkowej fazie leczenia,
- po zwiększeniu dawki,
- w trakcie epizodów większego ryzyka zwiększonego stężenia metotreksatu we krwi (np. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podanie dodatkowych dawek lub zwiększenie dawek jednocześnie podawanych leków, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Wykazano, że metotreksat jest teratogeny; powodował obumieranie płodów i (lub) wady rozwojowe. Dlatego nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że istnieją dowody medyczne na to, że korzyści z jego zastosowania mogą przeważać nad brany pod uwagę ryzykiem. Pacjentkom ciężarnym z łuszczycą nie wolno podawać metotreksatu (patrz punkt 4.6).

Czynność nerek należy kontrolować przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność, jeśli zostanie wykryte istotne zaburzenie czynności nerek. Należy zmniejszyć dawkę metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Duże dawki mogą powodować wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Jako środek zapobiegawczy zaleca się znaczne nawadnianie pacjenta i alkalinizację moczu do pH 6,5–7,0, poprzez doustne lub dożylnie podanie dwuwęglanu sodu (5 x tabletki po 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki. Jego zastosowanie u osoby z niewydolnością nerek może doprowadzić do kumulacji toksycznych ilości w organizmie lub nawet do dodatkowego uszkodzenia nerek.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie jamy ustnej są częstymi działaniami toksycznymi leku, które wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu perforacji jelita.

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

Metotreksat wywiera w pewnym stopniu działanie immunosupresyjne i może dojść do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej na równocześnie podawane szczepionki. Podczas leczenia należy unikać podawania żywych szczepionek.

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem w przypadku wysięku do opłucnej lub wodobrzusza należy zdrenować płyn.

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

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

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

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

Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności metotreksatu, może być konieczne podanie kwasu foliowego.

Środki ostrożności

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

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

U chorych otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą wystąpić złośliwe chłoniaki – w takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest rozpoczęcie terapii cytostatykami.

Istnieją doniesienia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania oraz braku miesiączkowania podczas trwania terapii i przez krótki okres po jej zakończeniu. Co więcej, metotreksat wykazuje embriotoksyczność oraz powoduje poronienia i wady rozwojowe u płodów ludzkich. Dlatego z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić potencjalne ryzyko niekorzystnego wpływu leku na rozrodczość (patrz punkt 4.6).

Pacjenci leczeni metotreksatem powinni zostać poddani odpowiedniej obserwacji, która pozwoli na wykrycie objawów podmiotowych lub przedmiotowych możliwych działań toksycznych lub

działań niepożądanych i dokonanie ich jak najszybszej oceny. Do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w chemioterapii bezwzględnie konieczne jest wykonywanie badań hematologicznych przed podjęciem leczenia, a następnie okresowo, ze względu na częste zahamowanie hematopoezy przez lek. Działanie to może wystąpić bez objawów zwiastunowych podczas stosowania u pacjenta pozornie bezpiecznej dawki, przy czym każde znaczne zmniejszenie liczby krwinek wskazuje na konieczność natychmiastowego przerwania stosowania leku i zastosowania właściwego leczenia.

Zasadniczo zaleca się wykonywanie następujących badań laboratoryjnych w ramach niezbędnej oceny klinicznej i właściwego monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia metotreksatem lub otrzymujących metotreksat: morfologia krwi z rozmazem; hematokryt; badanie ogólne moczu; badania czynnościowe nerek; badania czynnościowe wątroby i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

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

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

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

Metotreksat należy stosować z największą ostrożnością u pacjentów z zakażeniami, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wyniszczonych oraz bardzo młodych i w podeszłym wieku. W przypadku stwierdzenia głębokiej leukopenii w trakcie leczenia, może wystąpić zakażenie bakteryjne lub może istnieć ryzyko takiego zakażenia. Na ogół jest wskazane przerwanie stosowania leku i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii. W przypadku ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego może być niezbędne przetoczenie krwi lub masy płytkowej.

Tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołu złego wchłaniania glukozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po wchłonięciu metotreksat wiąże się częściowo z albuminami surowicy. Stopień tego związania jest zmniejszany przez niektóre substancje lecznicze (np. salicylany, sulfonamidy i fenytoinę). W przypadkach jednoczesnego podawania tych leków może dojść do zwiększenia toksyczności metotreksatu. Ponieważ probenecyd i słabe kwasy organiczne, takie jak „pętlowe leki moczopędne”, a także pirazole zmniejszają wydzielanie kanalikowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tych substancji leczniczych równocześnie z metotreksatem.

Penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu i mogą wystąpić hematologiczne i żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności po zastosowaniu ich z metotreksatem w dużych i w małych dawkach.

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 flory jelitowej i metabolizmu metotreksatu przez bakterie.

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

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

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

Nie należy podawać NLPZ przed stosowaniem lub równocześnie z metotreksatem w dużej dawce. Stwierdzano, że jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i metotreksatu w dużej dawce prowadzi do zwiększenia i przedłużenia utrzymywania się stężenia tego ostatniego w surowicy oraz do zwiększenia toksycznego wpływu leku na przewód pokarmowy i układ krwiotwórczy. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem mniejszych dawek metotreksatu stwierdzono, że leki te prowadzą do zmniejszenia wydzielania kanalikowego metotreksatu i być może do zwiększenia jego toksyczności. Mimo tego pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów byli często leczeni NLPZ równocześnie z metotreksatem, bez jakichkolwiek powikłań. Należy jednak zauważyć, że dawki metotreksatu stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (7,5–15 mg/tydzień) są nieco mniejsze niż stosowane w leczeniu łuszczycy, a stosowanie większych dawek może się wiązać z nieoczekiwaną toksycznością.

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

Donoszono, że w rzadkich przypadkach stosowanie trimetoprymu/sulfametoksazolu prowadzi do nasilenia zahamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych metotreksatem, prawdopodobnie ze względu na nasilenie działania antagonistycznego w stosunku do kwasu foliowego.

Podczas równoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie stężenia kwasu foliowego.

Istnieją dowody na to, że jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu prowadzi do wydłużenia eliminacji metotreksatu przez nerki. Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może wywołać interakcje.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny po równoczesnym stosowaniu z metotreksatem.

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

Szczepienie z użyciem żywych szczepionek pacjentów otrzymujących leki chemioterapeutyczne może prowadzić do ciężkich i śmiertelnych zakażeń. Nie należy stosować żywych szczepionek.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane podczas ciąży (patrz punkt 4.3), ponieważ wykazuje on działanie teratogenne u ludzi (wady rozwojowe czaszki, układu krążenia i kończyn) i u kilku gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3).

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę poprzez, np. wykonanie testu ciążowego.

Kobietom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia i przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia metotreksatem, w związku z czym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia kobieta powinna zasięgnąć porady lekarskiej dotyczącej ryzyka wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych u dziecka.

Ponieważ metotreksat może być genotoksyczny, kobietom, które chcą zajść w ciążę, zaleca się zasięgnięcie porady ośrodka poradnictwa genetycznego, w miarę możliwości jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Karmienie piersią

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

Płodność

Płodność mężczyzn

Metotreksat może być genotoksyczny. Dlatego mężczyznom otrzymującym ten lek zaleca się, aby nie doprowadzili do ciąży u swojej partnerki w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponieważ leczenie metotreksatem może prowadzić do ciężkich i być może nieodwracalnych zaburzeń spermatogenezy, mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujący metotreksat powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia niekorzystnego wpływu leku na rozrodczość. Kobiety w wieku rozrodczym należy w pełni poinformować o możliwych zagrożeniach dla płodu, gdyby zaszły w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem.

Istnieją doniesienia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń oogenezy lub spermatogenezy, przemijającej oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i bezpłodności.

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 czasu trwania leczenia.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie i wdrożyć niezbędne postępowanie zaradcze, np. rozpocząć podawanie folinianu wapnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi metotreksatu są zahamowanie czynności szpiku kostnego i uszkodzenie błon śluzowych objawiające się wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, leukopenią, nudnościami i innymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Te działania niepożądane są na ogół odwracalne i ustępują w ciągu około dwóch tygodni po zmniejszeniu pojedynczej dawki metotreksatu lub po zwiększeniu odstępu pomiędzy poszczególnymi dawkami i (lub) zastosowaniu folinianu wapnia. Do innych często występujących działań niepożądanych należą np. złe samopoczucie, nadmierne zmęczenie, dreszcze i gorączka, zawroty głowy i zmniejszona odporność na zakażenia.

Metotreksat wywołuje działania niepożądane w przeważnie po stosowaniu dużych i często powtarzanych dawek, np. w ramach leczenia chorób nowotworowych. Poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane metotreksatu według poszczególnych układów narządów.

Częstości działań niepożądanych przedstawiono w następujących przedziałach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Chłoniak¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Leukopenia

Niezbyt często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość.

Bardzo rzadko: Hipogammaglobulinemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, parestezje kończyn.

Rzadko: Porażenie połowicze.

Bardzo rzadko: Podrażnienie, dyzartria, afazja, senność

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: Zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: Zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Krwawienie z nosa

Rzadko: Niedociśnienie, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Bardzo rzadko: Zapalenie naczyń krwionośnych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc (w tym zakończone zgonem), włóknienie śródmiąższowe.

Rzadko: Duszność, zapalenie gardła²

Bardzo rzadko: Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc, zapalenie opłucnej, suchy kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit³

Często: Zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka.

Rzadko: Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie dziąseł, zapalenie jelit.

Bardzo rzadko: Wymioty krwawe.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Rzadko: Ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, włóknienie wokół żyły wrotnej, marskość wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka rumieniowa, łysienie.

Niezbyt często: Świąd, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka.

Rzadko: Nadwrażliwość na światło, depigmentacja, trądzik, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, bolesne uszkodzenie zmiany łuszcycowej, owrzodzenie skóry.

Bardzo rzadko: Wylewy podskórne, czyraczność, teleangiektazje.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza, nasilenie występowania guzków reumatycznych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Niewydolność nerek, nefropatia.

Bardzo rzadko: Dyzuria, azotemia, zapalenie pęcherza moczowego, krwimocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Owrzodzenie pochwy

Rzadko: Osłabienie popędu płciowego, impotencja, zaburzenia miesiączkowania.

Bardzo rzadko: Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników, przemijająca oligospermia, bezpłodność, krwawienie z pochwy, ginekomastia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zakażenia.

Niezbyt często: Zakażenia oportunistyczne.

Rzadko: Półpasiec, posocznica.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcje typu anafilaktycznego

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: Cukrzyca.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Depresja, splątanie.

1. Może być odwracalny (patrz punkt 4.4).
2. Patrz punkt 4.4.
3. Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania. Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i biegunka wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelit i śmiertelnej perforacji jelita.

Zgłaszano również następujące działania niepożądane, których częstość występowania jest jednak nieznana: pancytopenia, posocznica prowadząca do zgonu, poronienie, uszkodzenia płodu, zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów toksyczności (martwicy tkanek miękkich, martwicy kości) w trakcie radioterapii, eozynofilia, zapalenie pęcherzyków płucnych.

Może dojść do pogorszenia zmian łuszczycowych wskutek równoczesnego narażenia na działanie metotreksatu i promieniowania ultrafioletowego.

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 poprzez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03

Metotreksat (4-amino-10-metylo kwas foliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkankowych. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego zredukowanych folianów. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na 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 tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że działanie doustnie podawanego metotreksatu zależy od wielkości dawki. Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu 30 mg/m² lub mniejsze są szybko i całkowicie wchłaniane. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest duża (80–100%) po dawkach 30 mg/m² lub mniejszych. Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się po dawkach większych niż 30 mg/m². Wchłanianie dawek przekraczających 80 mg/m² nie jest całkowite.

Około połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Eliminacja następuje w trzech fazach. Wydalanie następuje głównie przez nerki. Około 41% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych sześciu godzin, a 90% w ciągu 24 godzin. Niewielka część dawki jest wydalana z żółcią w tzw. krążeniu jelitowo–wątrobowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3–10 godzin po podaniu małej dawki i 8–15 godzin po podaniu dużej dawki. Stężenie metotreksatu w surowicy i tkankach może szybko wzrosnąć w przypadku, gdy zaburzona jest czynność nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne leku w postaci zmian w obrębie przewodu pokarmowego, zahamowania czynności szpiku i hepatotoksyczności. Badania na zwierzętach wykazały, że metotreksat zaburza płodność oraz jest embrio- i fetotoksyczny. Zidentyfikowano działanie teratogenne u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małp *Rhesus* nie stwierdzono występowania wad rozwojowych. Metotreksat działa mutagennie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące o tym, że lek ten powoduje aberracje chromosomowe w komórkach zwierzęcych i w ludzkich komórkach szpiku kostnego, jednak nie ustalono, na ile wyniki te są istotne klinicznie. Badania rakotwórczości na gryzoniach nie wskazują na zwiększenie częstości występowania guzów.

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 blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojemnik z HDPE: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 2,5 mg:

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z HDPE (bez zamknięcia zabezpieczającego przed dostępem dzieci) ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania: 25 lub 100 tabletek

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 24, 25, 28 30, 50 lub 100 tabletek

Tabletki 10 mg:

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z HDPE (bez zamknięcia zabezpieczającego przed dostępem dzieci) ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania: 25 lub 100 tabletek

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 25, 30, 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpia
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO