

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 tabletka 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 tabletka 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:

Żółta, okrągła, niepowlekana, płaska tabletka 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:

Żółta, w kształcie kapsułki, niepowlekana, wypukła tabletka 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- *Działanie przeciwreumatyczne:* czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych.
- *Działanie przeciwluszczycowe:* ciężka, oporna na leczenie i zaburzająca funkcjonowanie łuszczyca, która nie reaguje odpowiednio na inne rodzaje 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 powyżej).

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 receptie 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 osiąganej 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 metotreksatem, 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 powyżej, 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/m² powierzchni ciała (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, a 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).

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie produktu leczniczego 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 zaburzeniami czynności 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 punkty 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 musi być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii z wykorzystaniem antymetabolitów.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*, DMARD np. leflunomid) o działaniu hepatotoksycznym lub hematotoksycznym.

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 ciężką 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, obciążenia rodzinne 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 monitorować czynność nerek, wykonując badania czynności nerek i badanie ogólne moczu. 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 w obrębie pęcherzyków płucnych 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 pacjentów 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 hematopoezy (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 B₁₂, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B₁₂.

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).

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów stosujących metotreksat zaobserwowano nadwrażliwość na światło, objawiającą się nasiloną reakcją związaną z oparzeniem słonecznym (patrz punkt 4.8). Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promienie UV, chyba że jest to wskazane z medycznego punktu widzenia. Pacjenci powinni stosować odpowiednią ochronę przeciwsłoneczną, aby chronić siebie przed intensywnym światłem słonecznym.

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 leczniczego.

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).

Stosowanie dodatkowo produktów leczniczych o toksycznym działaniu na układ krwiotwórczy zwiększa prawdopodobieństwo ciężkich działań hematotoksycznych metotreksatu. Jednoczesne podawanie metamizolu i metotreksatu może nasilać hematotoksyczne działanie metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zatem unikać jednoczesnego podawania tych produktów. 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, trimetoprym-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 dooponowego 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 sulfasalazyne, 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 kontrolować 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, ciprofloksacyna 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 i 5-fluorouracylem (podwyższony $t_{1/2}$ 5-fluorouracylu). Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, pacjenta należy monitorować w kierunku toksyczności 5-fluorouracylu i w razie konieczności rozważyć dostosowanie dawki.

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 adenozynowych.

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 zająć 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 przerwano 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 w 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 zakrzepowo-zatorowe, 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 ścisłe 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość 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 ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia Małopłytkowość Niedokrwistość	Zahamowanie czynności 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	Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zmęczenie Senność	Drgawki Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niedowład połowiczny Porażenie	Obrzęk mózgu Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie,	Encefalopatia/ Leukoencefalopatia

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
					wymioty). Podrażnienie Dyzartria Afazja Letarg Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych Nietypowe odczucia w obrębie głowy Ból, osłabienie mięśni Parestezje/ niedoczulica Zmiana smaku (metaliczny posmak)	
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia	Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie Retinopatia	
Zaburzenia serca				Płyn w worku osierdziowym Zapalenie osierdza 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 w płucnych/ zapalenie płuc (może być zakończone zgonem)	Włóknienie śródmiąższowe	Porażenie oddychania Duszność Zapalenie gardła ² Asthma oskrzelowa	Przewlekła, śródmiąższowa, obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel Wysięk w opłucnej	Zapalenie pęcherzyków płucnych Krwawienie pęcherzykowe ³
Zaburzenia żołądka i jelit ⁴	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Nudności Wymioty Niestrawność Ból brzucha	Owrzodze- nia jamy ustnej Biegunka	Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki Zapalenie dziąseł Zapalenie jelit Smoliste stolce	Toksyczne rozdęcie okreżnicy Krwawe wymioty	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i		Marskość wątroby Włóknienie wątroby i	Hepatotoksy- czność Ostre zapalenie wątroby	Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby	

	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT)		zwyrodnienie tłuszczowe wątroby Zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi		Niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypki rumieniowate Wysypka Świąd Łysienie	Alergiczne zapalenie naczyń Opryszczkowate zmiany skórne Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Powiększenie guzków reumatycznych Nasilone zmiany pigmentacyjne skóry Zaburzenia gojenia się ran Reakcje nadwrażliwości na światło	Nasilone przebarwienia paznokci Trądzik Wybroczyny Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczycowej Owrzodzenie skóry Oddzielenie się płytki paznokciowej	Ostra zanokcica Teleangiektazje Czyraczność Wylewy podskórne Zapalenie gruczołów potowych	Złuszczenie skóry/ złuszczące zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Ból stawów Bóle mięśni	Złamanie kości przeciążeniowe		Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu Owrzodzenie pęcherza (może przebiegać z krwimoczem) Niewydolność nerek Nefropatia	Skąpomocz, Bezmocz Zaburzenia elektrolitowe	Dyzuria Azotemia Zapalenie pęcherza moczowego Krwimocz Białkomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Brak popędu płciowego Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników	

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
					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

¹ Może być odwracalny (patrz punkt 4.4).

² Patrz punkt 4.4.

³ Notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach.

⁴ 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 ciągłe 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 aktywnego przy pomocy przenośników zredukowanych folianów. 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 osiągane jest w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu 30 mg/m² pc. lub mniejsze są wchłaniane szybko i całkowicie. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest wysoka (80–100%) przy dawkach 30 mg/m² pc. lub mniejszych. W przypadku dawek powyżej 30 mg/m² wchłanianie staje się nieliniowe, a w przypadku dawek powyżej 80 mg/m² pc. 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

Około 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 wydzielania w kanalikach bliższych.

Około 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).

Szczególne populacje 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 mutagennie 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 gryzoniach 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. Blistry należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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. NUMERY POZWOLEŃ 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**

16.05.2025