CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methotrexat-Ebewe, 2,5 mg, tabletki
Methotrexat-Ebewe, 5 mg, tabletki
Methotrexat-Ebewe, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 2,5 mg
Każda tabletka zawiera 2,5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 78,6 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki 5 mg
Każda tabletka zawiera 5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).
Tabletki można podzielić na połowy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 157,2 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki 10 mg
Każda tabletka zawiera 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).
Tabletki można podzielić na połowy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 314,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte tabletki, które mogą mieć żółte lub czerwone nakrapianie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (*psoriasis vulgaris*), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczyca stawowa).

Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów.

Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu

i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

Dawkowanie

Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat)

W leczeniu opornej na leczenie uogólnionej postaci łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych Methotrexat-Ebewe (metotreksat) **należy przyjmować tylko raz na tydzień.** Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (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.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na recepcie dzień jego przyjmowania.

Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat (MTX).

Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.

Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem.

Nowotwory złośliwe i ostre białaczki

Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m² pc.

Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku.

Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml.

Sposób podawania
Tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie i (lub) czynne zakażenia.
- Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie przewodu pokarmowego.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny >5 mg/dl [85,5 μmol/l]).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) w przypadku stosowania

małych dawek metotreksatu (<100 mg/m^2 pc.), patrz punkt 4.2.
- Zaburzenia układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii).
- Niedobory odporności.
- Nadużywanie alkoholu, poalkoholowa choroba wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby.
- Istniejące zmiany w obrazie krwi.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych, patrz punkt 4.6).
- Świeże rany chirurgiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność
Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu) podczas leczenia metotreksatem, należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześnie wykryć objawy zatrucia.

Pacjentów należy poinformować o możliwych korzyściach z leczenia metotreksatem i związanym z nim ryzykiem (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego). Ponadto należy poinstruować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz niezbędnej obserwacji takich objawów (z włączeniem wykonywania regularnych badań laboratoryjnych).

Odstawienie metotreksatu nie zawsze prowadzi do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.

Podczas leczenia metotreksatem należy kontrolować jego stężenie w surowicy.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusze, okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji z osocza jest wydłużony. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia nadmiar płynu należy usunąć, stosując punkcję lub drenaż.

Zaburzenia żołądka i jelit
W razie wystąpienia wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej lub biegunki, krwawych wymiotów, czarnego zabarwienia stolca lub obecności krwi w stolcu, leczenie należy przerwać ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu wskutek perforacji jelit.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Metotreksat może zahamować hemopoezę, powodując niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenię, leukopenię, neutropenię i (lub) małopłytkowość.

Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i w obrębie skóry.

Długotrwałe leczenie może spowodować niedokrwistość megaloblastyczną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Czynność wątroby
Ze względu na działanie hepatotoksyczne, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków, które działają lub mogą działać hepatotoksycznie. W trakcie leczenia należy również unikać spożywania alkoholu.

Metotreksat może spowodować (zazwyczaj tylko po długotrwałym stosowaniu) ostre zapalenie wątroby i przewlekłą, zagrażającą życiu hepatotoksyczność (zwłóknienie i marskość). Często obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zazwyczaj przemijające i bezobjawowe, bez objawów rozwijających się chorób wątroby.

Metotreksat powodował uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Niektóre przypadki uaktywnienia wirusowego zapalenia wątroby typu B miały miejsce już po odstawieniu metotreksatu. Do oceny istniejącej wcześniej choroby wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych. Na postawie ich wyników można wnioskować, czy metotreksat jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku utajonych, przewlekłych zakażeń, takich jak półpasiec lub gruźlica, ze względu na możliwość uczynnienia choroby.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, gdyż podczas leczenia metotreksatem notowano pojedyncze przypadki marskości wątroby bez wcześniejszego zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Czynność nerek
Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększonych, dłużej utrzymujących się stężeń metotreksatu w surowicy krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów w podeszłym wieku), leczenie metotreksatem wymaga zachowania ostrożności i zastosowania mniejszych dawek ze względu na opóźnioną eliminację metotreksatu (patrz punkt 4.2). W przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niewydolność nerek, w tym łagodna niewydolność nerek, nie zaleca się jednoczesnego stosowania metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Leczenie metotreksatem może być przyczyną pogorszenia czynności nerek ze zwiększeniem wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego w surowicy) i ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem. Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim wypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

Układ nerwowy
Przewlekła leukoencefalopatia występowała u pacjentów otrzymujących wielokrotne duże dawki metotreksatu razem z folinianem wapnia, bez napromieniania czaszki. Dotyczy to również pacjentów otrzymujących metotreksat doustnie.

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.

Czynność płuc
Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

Powikłania płucne (wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak kaszel (również suchy), gorączka, złe samopoczucie ogólne, ból w klatce piersiowej, duszność, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej występujące podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, które mogą prowadzić do zgonu. W badaniach wycinków tkanki płucnej stwierdzano różne zmiany (np. obrzęk śródmiąższowy, nacieki komórek jednojądrzastych lub ziarniniaki nieserowaciejące). Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, leczenie metotreksatem należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć dokładne badania w celu wykluczenia podłoża zapalnego

i nowotworowego. Wywołane działaniem metotreksatu choroby płuc mogą rozwinąć się w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze są odwracalne i opisywano ich przypadki po zastosowaniu małej dawki 7,5 mg na tydzień.

Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

Skóra i tkanka podskórna
Jednorazowe lub wielokrotne podawanie metotreksatu powodowało ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Zgłaszano występowanie martwicy naskórka, której w większości przypadków towarzyszyła leukopenia, trombocytopenia i zmiany na błonach śluzowych, w trakcie leczenia metotreksatem (patrz punkt 4.8). Obraz kliniczny tej reakcji skórnej może przypominać zespół Stevens-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Pacjentów należy poinformować, jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich niepożądanych reakcji skórnych oraz że w razie zauważenia jakichkolwiek wskazujących na nie objawów przedmiotowych lub podmiotowych należy niezwłocznie zgłosić się do swojego lekarza. Stosowanie metotreksatu należy przerwać niezwłocznie w razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących te reakcje i wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku martwicy naskórka opisano interwencję z zastosowaniem kwasu folinowego. Nie należy ponownie wdrażać stosowania metotreksatu, chyba że rozpoznanie SJS i TEN zostanie wykluczone.

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.

Skórne zmiany łuszczycowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu. Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię lub oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypomnienia").

Układ odpornościowy
Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zagrażające życiu zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, które może prowadzić do zgonu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z objawami płucnymi.

Ze względu na możliwe działanie na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki badań immunologicznych osłabiać odpowiedź na szczepienie. Szczepienia wykonywane w trakcie stosowania metotreksatu mogą okazać się nieskuteczne.

Ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia u pacjentów leczonych metotreksatem nie należy stosować żywych szczepionek.

Nowotwory
Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które w niektórych przypadkach ustępowały po przerwaniu leczenia metotreksatem. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie nieustąpienia powikłania wdrożyć odpowiednie leczenie. Wyniki nowszego badania nie wskazały na zwiększoną częstość chłoniaków podczas leczenia metotreksatem.

Suplementacja kwasu foliowego
Niedobór kwasu foliowego może zwiększyć toksyczność metotreksatu (patrz punkt 4.5).

Podanie kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć toksyczność metotreksatu (objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wypadanie włosów i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Przed zastosowaniem produktów leczniczych zawierających kwas foliowy zaleca się skontrolowanie stężenia witaminy B_{12}, gdyż kwas foliowy może maskować jej niedobór, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

Szczególne informacje dotyczące wskazań onkologicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
W leczeniu chorób nowotworowych leczenie metotreksatem należy kontynuować tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Należy pamiętać, że stosowanie produktów leczniczych o działaniu mielotoksycznym, a także napromienianie obejmujące szpik kostny, może spowodować zmniejszenie rezerwy szpikowej. Skutkiem tego możliwe jest zwiększenie wrażliwości szpiku na działanie metotreksatu i nasilone hamowanie czynności układu krwiotwórczego. W razie konieczności podczas długotrwałego leczenia metotreksatem należy wykonywać badanie szpiku.

U pacjentów z ciężką białaczką limfatyczną metotreksat może powodować ból w lewym nadbrzuszu (zapalenie torebki śledziony w wyniku rozpadu komórek białaczkowych).

Nowotwory
Tak jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, metotreksat może powodować zespół rozpadu guza u pacjentów z szybko rozwijającymi się guzami. Powikłaniu temu można zapobiec lub je złagodzić przez wdrożenie odpowiedniego podtrzymującego i farmakologicznego postępowania.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i zaburzenia kości
Radioterapia stosowana w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem:
- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa)
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy
- badania czynności nerek (jeśli to konieczne, z oznaczeniem klirensu kreatyniny);
- serologiczna diagnostyka zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne)
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej

Wskazane może być badanie czynności płuc, jeśli u pacjenta podejrzewa się chorobę płuc (np. śródmiąższowe zapalenie płuc) lub jeśli dostępne są odpowiednie odniesieniowe wyniki pierwszego badania.

Konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia metotreksatu w surowicy, zależnie do stosowanej dawki lub protokołu leczenia, zwłaszcza w trakcie i po zakończeniu terapii metotreksatem w dużej dawce (patrz także punkt 4.9). Można w ten sposób znacząco zmniejszyć działanie toksyczne i śmiertelność związaną z leczeniem metotreksatem.

Stan pacjentów z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem, niedrożnością przewodu pokarmowego, po wcześniejszej terapii cisplatyną, odwodnionych, ze zmniejszonym pH moczu lub zaburzeniami czynności nerek należy ściśle kontrolować, gdyż istnieje u nich ryzyko zwiększonego stężenia

metotreksatu lub stężenie to zmniejsza się z opóźnieniem. U niektórych pacjentów stwierdza się również opóźnione wydalanie metotreksatu nawet bez zauważalnych przyczyn. Ważne, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia metotreksatem, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne.

Podczas leczenia metotreksatem należy stale (od kontroli codziennej do jednego oznaczenia w tygodniu) kontrolować morfologię krwi, włącznie z liczba płytek krwi i leukocytów.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem dużej dawki metotreksatu liczba leukocytów i płytek krwi powinna być powyżej minimalnych wartości określonych w odpowiednim schemacie leczenia (leukocytów od 1000 do 1500/µl, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/ µl).

Nadir liczby krążących leukocytów, neutrofilów i płytek krwi występuje na ogół od 5 do 13 dni po dożylnym podaniu metotreksatu (powrót do wartości prawidłowych następuje po 14-28 dniach). Leukopenia i neutropenia mogą sporadycznie mieć dwie fazy: pierwszą w dniach od 4. do 7. oraz drugą po 12-21 dniach.

Należy regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek oraz wykonywać badanie moczu.

U 13-20% pacjentów leczonych metotreksatem stwierdza się przemijające, 2-3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, które zazwyczaj nie jest podstawą do zmiany schematu leczenia. Jednak utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może być objawem ciężkiego toksycznego działania na wątrobę. Jeśli zwiększona aktywność enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. U pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami czynności wątroby należy odstawić metotreksat. Ocena aktywności enzymów nie pozwala na wiarygodne prognozowanie morfologicznych zmian w wątrobie, tzn. nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz może rozwinąć się zwłóknienie lub (rzadziej) marskość wątroby, wykrywane w badaniu histologicznym.

W celu wczesnego wykrycia możliwych zaburzeń wydalania metotreksatu, zaleca się skontrolowanie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów w 2. i 3. dniu stosowania produktu leczniczego.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (tj. znaczące działania niepożądane po poprzednim leczeniu metotreksatem lub zatrzymanie moczu), należy oznaczyć klirens kreatyniny.

Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, dawkę metotreksatu należy zmniejszyć, a jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać (patrz punkty 4.2 i 4.3). W przypadku granicznej czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) konieczna jest ścisła kontrola, zwłaszcza, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać jego wydalanie, powodować uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy.

Należy codziennie badać jamę ustną i gardło w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnym naświetlaniom, w gorszym stanie ogólnym, a także w młodym lub podeszłym wieku.

Częstsze kontrole mogą być konieczne:
- na początku leczenia
- po zmianie dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. NLPZ).

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Leczenie metotreksatem dzieci wymaga szczególnej ostrożności i powinno przebiegać według schematów opracowanych dla tej grupy pacjentów.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Stosowanie metotreksatu u osób w podeszłym wieku również wymaga ostrożności. Należy często badać, czy nie występują u nich wczesne objawy toksyczności.
Nie oceniono w pełni farmakologii klinicznej metotreksatu u osób w podeszłym wieku. Dawkę metotreksatu należy dostosować do osłabionej na skutek wieku pacjenta czynności wątroby i nerek. Dla pacjentów w starszym wieku (od 55 r.ż.) opracowano częściowo zmodyfikowane schematy leczenia, np. ostrej białaczki limfoblastycznej.

Płodność
Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje u ludzi zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. W okresie podawania wpływa na spermatogenezę i oogenezę (wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia).

Ze względu na ryzyko działania genotoksycznego pacjenci leczeni metotreksatem nie powinni planować ojcostwa podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Powinni oni uzyskać poradę dotyczącą możliwości konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Kobiety planujące ciążę powinny zostać skierowane przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem do poradni genetycznej.

Antykoncepcja
U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Przed zastosowaniem metotreksatu należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Kobiety leczone metotreksatem powinny w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu stosować skuteczną antykoncepcję, natomiast mężczyźni leczeni metotreksatem powinni w czasie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu stosować skuteczną antykoncepcję.

Szczególne informacje dotyczące wskazań nieonkologicznych

Metotreksat powinien był przepisywany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają dostateczne doświadczenie w jego stosowaniu.

Szczególne ostrzeżenia
Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień, a omyłkowe przyjmowanie codziennie zalecanej tygodniowej dawki metotreksatu powodowało toksyczne działanie zakończone zgonem. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, na skutek **omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki** metotreksatu.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na recepcie dzień jego przyjmowania.

Lekarz przepisujący lek powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu.

Toksyczność
Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (z ryzykiem zgonu) metotreksat należy stosować tylko w przypadku łuszczycy o ciężkim, przewlekłym i powodującym inwalidztwo przebiegu, niereagującej odpowiednio na inne metody leczenia.

W literaturze opisano przypadki postaci płucnej reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów

z reumatoidalnym zapaleniem stawów lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na możliwość indukowania przez metotreksat działań niepożądanych w układzie oddechowym. Pacjentom należy zalecić, by wystąpienie kaszlu lub duszności zgłaszali natychmiast lekarzowi.

Podczas leczenia możliwe jest wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zapobiegawczo zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5 - 7,0, co można uzyskać podając pacjentowi doustnie lub dożylnie wodorowęglan sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamid (doustnie 500 mg cztery razy na dobę). Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

Czynność wątroby
Przewlekła hepatotoksyczność występuje zwykle po długotrwałym stosowaniu (na ogół po co najmniej 2 latach) i przyjęciu całkowitej dawki skumulowanej większej niż 1,5 g. W badaniach z udziałem pacjentów z łuszczycą wykazano, że toksyczne działanie na wątrobę wiąże się z wielkością całkowitej dawki skumulowanej i zwiększa ją nadużywanie alkoholu, otyłość, cukrzyca oraz zaawansowany wiek pacjenta. Biopsje wątroby pacjentów długotrwale leczonych metotreksatem często wykazywały zmiany histologiczne, również zwłóknienie i marskość.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa
Stan pacjentów leczonych metotreksatem należy ściśle kontrolować (włącznie z odpowiednim nawodnieniem, alkalizacją moczu, oznaczeniem stężenia metotreksatu w surowicy i oceną czynności nerek) w celu możliwie szybkiego rozpoznania objawów zatrucia.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem:
- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), stężenie bilirubiny
- stężenie albuminy w surowicy
- badania czynności nerek (z klirensem kreatyniny w razie konieczności)
- serologiczne badanie zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne).
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w razie konieczności)

Podczas leczenia (co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, potem w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta mniej-więcej co miesiąc. Częstsze badania kontrolne mogą być konieczne podczas zmiany dawki lub w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia metotreksatu.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.

3. Kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych

   U 13%–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- lub trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy mogą wskazywać na ciężką hepatotoksyczność.

   Diagnostyka enzymatyczna nie pozwala na wiarygodne prognozowanie rozwoju widocznych morfologicznie skutków działania toksycznego na wątrobę, tzn. rozpoznawalne tylko w badaniu histologicznym zwłóknienie wątroby lub (rzadziej) marskość wątroby mogą występować nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz. Jeśli zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwy w leczeniu. Najcięższe postacie łuszczycy – patrz także punkt 4 „Badania czynności wątroby”.

4. Badania czynności wątroby
   Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli stwierdzono jakiekolwiek

utrzymujące się lub znaczne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby.

U 13-20% pacjentów opisywano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie oraz (rzadziej) marskość wątroby, mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność aminotransferaz jest prawidłowa. Dlatego, oprócz testów czynnościowych wątroby, należy rozważyć wykorzystanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych do monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące u pacjenta, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożycie alkoholu, utrzymującą się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, wrodzone choroby wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzycę, otyłość i wcześniejszą styczność z lekami lub substancjami hepatotoksycznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

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

5. Kontrolowanie czynności nerek/stężenia kreatyniny w surowicy

   W razie zwiększenia stężenia kreatyniny należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksatu nie należy stosować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl lub klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.3).

   W przypadku granicznej czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) należy zwiększyć częstość i dokładność kontroli, zwłaszcza gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą działać szkodliwie na układ krwiotwórczy.

6. Zebranie wywiadu w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc, a w razie konieczności badanie ich czynności. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często występujące z eozynofilią, zgłaszano przypadki zgonów. Objawy obejmują zwykle duszność, kaszel (zwłaszcza nieproduktywny), ból w klatce piersiowej i gorączkę, pod kątem których należy monitorować pacjentów na każdej wizycie kontrolnej. Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc i poradzić, aby zwrócił się do lekarza niezwłocznie w przypadku utrzymującego się kaszlu lub duszności.

<u>Stosowanie u osób w podeszłym wieku</u>
Należy często kontrolować, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, czy nie występują wczesne objawy działania toksycznego. Dawkę metotreksatu należy dostosować ze względu na starszy wiek i zmniejszoną czynność wątroby i nerek (patrz punkt 4.2).

<u>Płodność i czynności rozrodcze</u>

<u>Płodność</u>
Informowano, że u ludzi w czasie leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu metotreksat powoduje zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki, wpływając na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia.

Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości
U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methotrexat-Ebewe 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.

Dodatkowe informacje

W trakcie leczenia metotreksatem należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześnie wykryć objawy zatrucia.

Stosowanie cytostatyków u osób poddawanych szczepieniu żywymi szczepionkami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia. Dlatego u pacjentów leczonych metotreksatem należy unikać stosowania żywych szczepionek. Istnieją doniesienia o przypadkach ospy krowiej u leczonych metotreksatem pacjentów szczepionych przeciwko ospie.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

L-asparaginaza działa antagonistycznie w stosunku do jednocześnie podawanego metotreksatu.

Kolestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu w wyniku zakłócenia krążenia wątrobowego.

Jednoczesne podawanie koncentratu erytrocytów i metotreksatu wymaga szczególnego kontrolowania stanu pacjenta, gdyż istnieje możliwość nasilonego działania toksyczne ze względu na wydłużony czas dużego stężenia metotreksatu w surowicy.

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które powodują niedobór kwasu foliowego i (lub) zmniejszają wydzielanie kanalikowe (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może w rzadkich przypadkach zwiększyć toksyczność metotreksatu. Dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego.
Z drugiej strony jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, a także preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub jego pochodne może osłabić skuteczność metotreksatu.

Regularne spożywanie alkoholu lub przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu toksycznym na wątrobę (tj. azatiopryna, leflunomid, sulfasalazyna i retinoidy) zwiększa ryzyko hepatotoksycznego działania metotreksatu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, którzy muszą przyjmować podczas leczenia metotreksatem produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Podczas leczenia produktem Methotrexat-Ebewe należy unikać spożywania alkoholu.

W pojedynczych przypadkach podanie kortykosteroidów otrzymującym metotreksat pacjentom z półpaścem lub neuralgią popółpaścową prowadziło do rozwoju rozsianej postaci półpaśca.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększyć ryzyko pancytopenii.

Metotreksat może zwiększyć stężenie merkaptopuryn w osoczu, prawdopodobnie na skutek zahamowania ich metabolizmu. Dlatego jednoczesne stosowanie może wymagać dostosowania dawki.

W doświadczeniu na zwierzętach wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas salicylowy, zmniejszają kanalikowe wydzielanie metotreksatu i zwiększając jego stężenie nasilają działanie toksyczne. Dlatego można stosować NLPZ z metotreksatem w małych dawkach z zachowaniem ostrożności.

Podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) notowano ciężkie działania niepożądane, w tym zgon, niespodziewanie ciężką mielosupresję, niedokrwistość aplastyczną i toksyczne działanie na przewód pokarmowy.

U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. graniczną czynnością nerek) nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ i metotreksatu.

Nie badano jednoczesnego stosowania metotreksatu i leków modyfikujących przebieg choroby (tj. sole złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna), więc nie można wykluczyć zwiększonego toksycznego działania metotreksatu.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może spowodować nasilenie działania metotreksatu w wyniku zahamowania przez sulfasalazynę syntezy kwasu foliowego. Stan taki może prowadzić do zwiększonego ryzyka reakcji niepożądanych, chociaż w kilku badaniach obserwowano takie działanie jedynie u pojedynczych pacjentów.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim zakresie działania, mogą ograniczać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe przez niszczenie flory bakteryjnej jelit i hamowanie metabolizmu metotreksatu z udziałem bakterii.

Penicyliny i sulfonamidy mogą w pojedynczych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy.

Cyprofloksacyna zmniejsza kanalikowe wydzielanie metotreksatu, dlatego przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

Jednoczesne stosowanie pirymetaminy lub kotrimoksazolu z metotreksatem może spowodować pancytopenię, prawdopodobnie w wyniku dodatkowego hamowania aktywności reduktazy kwasu dihydrofoliowego (patrz wyżej interakcje między sulfonamidami a metotreksatem).

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, pantoprazolu, lanzoprazolu) może spowodować opóźnienie nerkowej eliminacji metotreksatu i zwiększać w ten sposób jego stężenie w osoczu z klinicznymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami działania toksycznego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Metotreksat może zmniejszać klirens jednocześnie stosowanej teofiliny. Dlatego należy regularnie kontrolować stężenie teofiliny we krwi.

Następujące leki mogą zwiększyć biodostępność metotreksatu (pośrednie zwiększenie dawki) i zwiększyć jego toksyczność w wyniku wypierania go z miejsc wiązania z białkami osocza: pochodne aminofenazonu, kwas p-aminobenzoesowy, barbiturany, doksorubicyna, doustne środki antykoncepcyjne, fenylobutazon, fenytoina, probenecyd, salicylany, sulfonamidy, tetracykliny, leki uspokajające, pochodne sulfonylomocznika, penicyliny, prystynamycyna i chloramfenikol. Przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

Penicyliny (np. amoksycylina) mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Następujące produkty lecznicze mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe i nasilać w ten sposób toksyczność metotreksatu (zwłaszcza w zakresie małych dawek): kwas p-aminohipurowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), probenecyd, salicylany, sulfonamidy i inne słabe kwasy organiczne. Należy uważnie kontrolować przebieg skojarzonego leczenia z metotreksatem.

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu (zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) należy brać pod uwagę ryzyko interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować morfologię krwi i czynność nerek pacjenta. Należy zachować ostrożność, gdy metotreksat i NLPZ podawane są w ciągu 24 godzin, ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metotreksatu i jego toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z probenecydem dawkę metotreksatu należy zmniejszyć.

Wcześniejsze lub jednoczesne podawanie leków, które mogą mieć niekorzystne działanie na szpik kostny lub powodować niedobór kwasu foliowego (tj. pochodne aminofenazonu, chloramfenikol, fenytoina, pirymetamina, sulfonamidy, trimetoprym z sulfametoksazolem, leki cytostatyczne), może zwiększyć toksyczność metotreksatu i prowadzić do znaczących zaburzeń układu krwiotwórczego. Zaleca się ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów ze współistniejącym niedoborem kwasu foliowego.

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

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i triamterenu opisywano zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszone stężenie folianów.

Zgodnie z doniesieniami, jednoczesne stosowanie metotreksatu i lewetyracetamu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując zwiększone i (lub) utrzymujące się jego stężenie do wartości o potencjalnie toksycznym działaniu. U pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze należy uważnie kontrolować stężenie obu substancji czynnych we krwi.

Należy unikać jednoczesnego stosowania metotreksatu i leków o działaniu nefrotoksycznym i hepatotoksycznym (z alkoholem włącznie).

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i kwasu folinowego może zmniejszyć skuteczność leczenia. Jednoczesne podawanie innych antagonistów kwasu foliowego, takich jak trimetoprym z sulfametoksazolem, rzadko powodowało wystąpienie ostrej pancytopenii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym - antykoncepcja u kobiet
Ważne jest, aby w okresie leczenia metotreksatem pacjentka nie zaszła w ciążę, więc konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie przyjmowania metotreksatu i przez co najmniej 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 we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane (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 rozrodczość, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień 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.

Notowano przypadki prawidłowej ciąży, jeśli zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

Jeśli metotreksat stosuje się we wskazaniach onkologicznych, nie należy go podawać w okresie ciąży, zwłaszcza w czasie pierwszego trymestru.
Kobiety otrzymujące metotreksat we wskazaniach onkologicznych powinny planować zajście w ciążę nie wcześniej niż po upływie 1-2 lat od zakończenia leczenia. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego ryzyka dla płodu. Jeżeli stosowanie metotreksatu w okresie ciąży jest bezwzględnie konieczne lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o możliwym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią
Metotreksat przenika do mleka kobiecego, dlatego stosowanie produktu leczniczego w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli stosowanie metotreksatu w okresie laktacji jest konieczne, przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią.

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

Przed zastosowaniem we wskazaniach onkologicznych kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się przed rozpoczęciem leczenia na konsultację do poradni genetycznej, a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia pobranego przed rozpoczęciem terapii, ponieważ metotreksat w większych dawkach może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Po zastosowaniu metotreksatu mogą wystąpić objawy niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak uczucie zmęczenia i zawroty głowy, zaburzające w pojedynczych przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dotyczy to zwłaszcza picia alkoholu w trakcie leczenia metotreksatem.

4.8 Działania niepożądane

Uważa się, że występowanie i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki, sposobem i częstością podawania produktu leczniczego. Ciężkie działania niepożądane mogą występować jednak nawet po podaniu małych dawek metotreksatu, dlatego podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta w krótkich odstępach czasu.

Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześnie rozpoznane. Jednak niektóre ciężkie, wymienione niżej działania niepożądane, mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do nagłego zgonu.

W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie metotreksatu i wdrożyć odpowiednie postępowanie (patrz punkt 4.9). Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie z zachowaniem ostrożności, po dokonaniu wnikliwej oceny konieczności dalszego leczenia oraz ze świadomością możliwego nawrotu działań toksycznych.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są zazwyczaj działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę metotreksatu. Ich nasilenie zależy od zastosowanej dawki, sposobu stosowania i czasu trwania leczenia. Zapalenie błon śluzowych występuje po około 3 do 7 dniach od podania metotreksatu, a leukopenia i małopłytkowość po upływie od 4 do 14 dni. Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są na ogół odwracalne i u pacjentów, u których nie stwierdza się bez zaburzeń mechanizmów eliminacji, ustępują w ciągu 14 dni (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, leukopenia, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, kaszel, utrata apetytu, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększone stężenie bilirubiny, łysienie, zmniejszony klirens kreatyniny, zmęczenie i złe samopoczucie.

Pierwszym objawem działania toksycznego jest zazwyczaj wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Wymienione niżej działania niepożądane były zgłaszane głównie po zastosowaniu dużych dawek metotreksatu w chemioterapii. Działania te występują rzadziej i są mniej nasilone po zastosowaniu małych dawek metotreksatu w leczeniu łuszczycy i chorób autoimmunologicznych.
Częstość działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo często: zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła
Często: półpasiec

Niezbyt często: zakażenia oportunistyczne (w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu), w tym zapalenie płuc, zakażenia o różnej lokalizacji
Rzadko: posocznica (w tym przypadki zakończone zgonem)
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej, kryptokokoza, histoplazmoza, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc), rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, nokardioza, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii**
Częstość nieznana: zapalenie płuc, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Niezbyt często: chłoniak złośliwy* (patrz także punkt 4.4)
Częstość nieznana: rak skóry (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego*
Bardzo często: małopłytkowość, leukopenia
Często: niedokrwistość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza
Rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna
Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia (częściowo odwracalna), zaburzenia limfoproliferacyjne

Chłoniak i zaburzenia limfoproliferacyjne: notowano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które w kilku przypadkach ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego, zahamowanie czynności układu odpornościowego
Bardzo rzadko: hipogammaglobulinemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: cukrzyca

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: depresja
Rzadko: zmiany nastroju, przemijające zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Często: senność
Niezbyt często: niedowład połowiczy, splątanie
Rzadko: niedowład, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja, leukoencefalopatia*
Bardzo rzadko: miastenia, ból w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty), zaburzenia nerwów czaszkowych, parestezje lub niedoczulica
Częstość nieznana: napady drgawek, neurotoksyczność, zlepne zapalenie pajęczynówki, paraplegia, osłupienie, ataksja, otępienie, zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, encefalopatia*

Zaburzenia oka
Często: zapalenie spojówek
Rzadko: zaburzenia widzenia ((również ciężkie), ciężka zakrzepica naczyń siatkówki
Bardzo rzadko: obrzęk okołooczodołowy, zapalenie brzegów powiek, łzawienie na skutek niedostatecznego odprowadzania filmu łzowego, światłowstręt, przemijająca ślepota, utrata wzroku
Częstość nieznana: retinopatia

Zaburzenia serca
Bardzo rzadko: zapalenie osierdzia, tamponada osierdzia, wysięk osierdziowy

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadko: niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*
Bardzo często: kaszel
Często: powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem), patrz punkt 4.4. Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano ostry obrzęk płuc.
Niezbyt często: zwłóknienie płuc, wysięk płucny
Rzadko: zapalenie gardła, zatrzymanie oddechu, zatorowość płucna
Bardzo rzadko: przewlekła obturacyjna choroba płuc, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem, dusznością i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc
Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej, niedotlenienie, krwawienie pęcherzykowe (notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach)

Zaburzenia żołądka i jelit*
Bardzo często: utrata apetytu, biegunka (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu), ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu)
Niezbyt często: owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, krwotoki, zapalenie trzustki
Rzadko: zapalenie jelit, zapalenie dziąseł, smoliste stolce
Bardzo rzadko: krwawe wymioty
Częstość nieznana: niezakaźne zapalenie otrzewnej, perforacja jelita, zapalenie języka, ostre rozdęcie okrężnicy

Jeśli wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*
Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny
Niezbyt często: toksyczne działanie na wątrobę, stłuszczenie wątroby, przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy
Rzadko: ostre zapalenie wątroby
Bardzo rzadko: ostra martwica wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*
Bardzo często: łysienie
Często: wysypka, rumień, świąd, wrażliwość na światło, owrzodzenie skóry
Niezbyt często: ciężkie objawy toksyczności: opryszczkopodobne wykwity na skórze, wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)*, pokrzywka, zwiększona pigmentacja skóry, guzki pometotreksatowe, zaburzenia gojenia się ran, bolesność zmian łuszczycowych, reakcje nadwrażliwości na światło
Rzadko: trądzik, wybroczyny, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej
Bardzo rzadko: czyraczność, teleangiektazje, ostra zanokcica
Częstość nieznana: polekowa reakcja z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie skóry, łuszczenie się skóry (złuszające zapalenie skóry), martwica naskórka.

Zmiany łuszczycowe mogą zaostrzyć się na skutek naświetlania promieniami UV podczas leczenia metotreksatem. Stosowanie metotreksatu może być przyczyną nawrotu zapalenia skóry i poparzenia skóry spowodowanego przez napromienianie (tzw. reakcje przypomnienia).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości
Niezbyt często: bóle stawów, ból mięśni, osteoporoza
Rzadko: złamania z przeciążenia
Częstość nieznana: martwica kości, martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych*
Bardzo często: zmniejszenie klirensu kreatyniny
Niezbyt często: nefropatia, niewydolność nerek, zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może przebiegać z krwiomoczem), zaburzenia oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, skąpomocz, bezmocz
Rzadko: hiperurykemia, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, azotemia
Bardzo rzadko: krwiomocz, białkomocz

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy
Niezbyt często: wady wrodzone u płodu
Rzadko: poronienie
Bardzo rzadko: śmierć płodu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej pochwy
Rzadko: przemijająca oligospermia, przemijające zaburzenia miesiączkowania.
Bardzo rzadko: zaburzenia oogenezy/spermatogenezy, niepłodność, zaburzenia cyklu miesiączkowego, utrata libido, impotencja, upławy, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie
Niezbyt często: gorączka
Częstość nieznana: dreszcze, obrzęk

* Informacje dotyczące ciężkich działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

W czasie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów
Choroba płuc wywołana stosowaniem metotreksatu może stanowić ciężkie działanie niepożądane, które występuje nagle i niezależnie od czasu terapii. Choroba ta nie zawsze jest w pełni odwracalna. Ze względu na objawy płucne (zwłaszcza suchy kaszel, bez odkrztuszania) konieczne bywa czasem przerwanie podawania produktu leczniczego i przeprowadzenie dodatkowych badań.

Rakotwórczość, genotoksyczność i zaburzenia płodności
Wykazano, że metotreksat powodował uszkodzenia chromosomów w somatycznych komórkach zwierząt i komórkach szpiku kostnego człowieka, a działanie to było przemijające i odwracalne. Obserwacje te mogą wskazywać na większe ryzyko rozwoju tzw. wtórnych nowotworów (zwykle nieziarnicze chłoniaki złośliwe) u pacjentów leczonych metotreksatem, jednak nie ma wystarczających dowodów na sformułowanie ostatecznych wniosków. Stwierdzono, że zarówno w okresie leczenia, jak i przez krótki czas potem, metotreksat powoduje u ludzi zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania oraz brak miesiączki.
Ponadto metotreksat wywiera szkodliwe działanie na zarodek, prowadzi do poronień i występowania wad u płodów. Dlatego pacjentów w wieku rozrodczym poddawanych leczeniu metotreksatem należy poinformować o ryzyku szkodliwego działania leku na procesy rozrodu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania
Doświadczenie po wprowadzeniu metotreksatu do obrotu wskazuje, że przypadki przedawkowania występują zazwyczaj po doustnym podaniu leku, ale również po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe, np. leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy zatrucia.

Po przedawkowaniu metotreksatu stwierdzono też jednak posocznicę, wstrząs septyczny, zahamowanie czynności nerek, niedokrwistość aplastyczną oraz przypadki zgonu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Folinian wapnia stanowi swoistą odtrutkę stosowana w celu zapobiegania i leczenia skutków toksycznego działania metotreksatu.

a) Zapobieganie
Jeśli metotreksatu stosowany jest w dawkach od 100 mg/m^2 pc., należy następnie podać folinian wapnia. Dawka folinianu wapnia jako odtrutki oraz czas jego podawania opisane są w fachowej literaturze.

b) Leczenie
Leczenie objawów zatrucia po zastosowaniu metotreksatu w małych dawkach (dawka pojedyncza <100 mg/m^2 pc.), co można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego:
niezwłocznie podać dożylnie lub domięśniowo w bolusie folinian wapnia w dawce 6 - 12 mg i powtarzać ten zabieg kilkakrotnie (co najmniej 4 razy) w odstępach 3 do 6 godzin.

Nasilone działanie folinianu wapnia przy opóźnionym wydalaniu metotreksatu stosowanego w średnich i dużych dawkach przedstawiono w fachowej literaturze.

Skuteczność folinianu wapnia zmniejsza się wraz z wydłużeniem czasu, jaki upłynął od podania metotreksatu. Do określenia optymalnej dawki i czasu podawania folinianu wapnia konieczne jest monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu w celu zapobiegania wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Jeśli przyczyną zatrucia jest znacząco opóźniona eliminacja metotreksatu (stężenie w surowicy!), np. w wyniku ostrej niewydolności nerek, można rozważyć zastosowanie hemodializy i (lub) hemoperfuzji.

Ani standardowa hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu.

Skuteczne usunięcie metotreksatu uzyskuje się stosując intensywną, przerywaną hemodializę wysokoprzepływową. Konieczne może być zastosowanie innych środków wspomagających leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego.
Kod ATC: L01BA01

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.

Mechanizm działania metotreksatu w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. Wyjaśnienie wpływu metotreksatu na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.

W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych postaci łuszczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu produktu Methotrexat-Ebewe w dawce 5 mg metotreksat jest szybko wchłaniany. Średnie stężenie w surowicy wynosi 170 ng/ml.

Metotreksat podany pozajelitowo wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenie po podaniu domięśniowym uzyskuje się po upływie 30–60 minut. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała). Po osiągnięciu stanu stacjonarnego wartość ta wynosi od 0,4 do 0,8 l/kg (40-80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folinianami o pojedynczy nośnik aktywny w czynnym transporcie przez błonę komórkową. Przy stężeniu w surowicy powyżej 100 mikromoli metotreksat biernie dyfunduje do wnętrza komórki. W surowicy metotreksat wiąże się z białkami w 50%.

Metotreksat podany doustnie lub pozajelitowo nie osiąga terapeutycznego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym.

Metotreksat kumuluje się w płynach wysiękowych w opłucnej i otrzewnej, co powoduje opóźnioną eliminację leku z organizmu (patrz także punkt 4.4).

Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech związków pochodnych. Metabolitem o największym znaczeniu, szczególnie po podaniu dożylnym w dużych dawkach, jest 7-hydroksymetotreksat wytwarzany w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej. Chociaż wykazuje on 200-krotnie słabsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może wpływać na komórkowy wychwyt metotreksatu, jego poliglutamylację i zdolność hamowania syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% spośród metabolitów

wykrywanych w moczu.
Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą o dostęp do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylo-metotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.

Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi od 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy lub reumatoidalnego zapalenia stawów oraz leczonych z powodu nowotworów małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg/m^2 pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi od 8 do 15 godzin. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, a proces ten jest zależny od zastosowanej dawki i drogi podania. Po podaniu dożylnym od 80% do 90% dawki wydalone zostaje w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionej. Nie więcej niż 10% dawki wydalane jest z żółcią. Rozpatruje się także możliwość jelitowo-wątrobowego krążenia leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metotreksat działa głównie na tkanki proliferujące.

Metotreksat ma toksyczny wpływ na reprodukcję: u różnych gatunków zwierząt w dawkach nietoksycznych dla matek wykazuje działanie teratogenne i powoduje wystąpienie letalnych wad płodów.

Metotreksat nie wykazywał działania rakotwórczego w długotrwałych badaniach na szczurach, myszach i chomikach.
Chociaż w czasie leczenia metotreksatem stwierdzano uszkodzenia chromatyny w komórkach somatycznych zwierząt i komórkach szpiku kostnego ludzi, działanie rakotwórcze było przemijające i odwracalne. Nie uzyskano jednoznacznych dowodów potwierdzających zwiększone ryzyko nowotworów w grupie chorych leczonych metotreksatem.

Mutagenność: genotoksyczność wywoływaną przez metotreksat potwierdzono w wielu badaniach prowadzonych *in vitro* i *in vivo* w hodowlanych modelach zwierzęcych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium-PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 30 lub 50 tabletek.

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

Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 2,5 mg	Pozwolenie nr 4537
Tabletki 5 mg	Pozwolenie nr 4538
Tabletki 10 mg	Pozwolenie nr 4539

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.04.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.09.2026 r.