

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metex, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg metotreksatu (w postaci soli disodowej).

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,15 ml zawiera 7,5 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,20 ml zawiera 10 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,25 ml zawiera 12,5 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,30 ml zawiera 15 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,35 ml zawiera 17,5 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,40 ml zawiera 20 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,45 ml zawiera 22,5 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,50 ml zawiera 25 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,55 ml zawiera 27,5 mg metotreksatu.

1 ampułkostrzykawka o pojemności 0,60 ml zawiera 30 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Klarowny roztwór barwy żółtobrazowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania preparatu Metex obejmują:

- czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,
- wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca,
- ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Metex powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego. Preparat Metex podaje się **raz w tygodniu**. Należy wyraźnie poinformować pacjenta o dawkowaniu leku **raz w tygodniu**. Zaleca się podawania leku w tym samym dniu każdego tygodnia.

Wydalanie metotreksatu jest spowolnione u pacjentów z gromadzeniem się płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy). U pacjentów należących do tej grupy konieczne jest ściśle monitorowanie objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki a niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów:

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu **raz w tygodniu**, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia, początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Zasadniczo, nie należy przekraczać dawki 25 mg preparatu tygodniowo, jednak już dawka przekraczająca 20 mg na tydzień powoduje istotne zwiększeniem działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia powinny wystąpić po upływie około 4 – 8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia, z rozpoznaniem postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10 – 15 mg/m² powierzchni ciała **raz w tygodniu**. W leczeniu przypadków nie poddających się terapii, dawka tygodniowa może zostać zwiększona do 20 mg/m² powierzchni ciała **raz w tygodniu**. Jednakże, jeżeli dawka zostanie zwiększona, zaleca się zwiększenie częstości obserwacji.

Z uwagi na ograniczoną ilość danych dotyczących dożylnego podawania produktu u dzieci i młodzieży, podawanie pozajelitowe powinno odbywać się wyłącznie podskórnie lub domięśniowo.

Pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów należy zawsze kierować do reumatologa specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Stosowanie produktu u dzieci poniżej 3 lat nie jest zalecane ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów:

W celu identyfikacji reakcji idiosynkratycznych zaleca się podanie dawki próbnej 5 – 10 mg pozajelitowo, na tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz w tygodniu, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia na ogół powinny wystąpić po upływie około 2 – 6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

W razie konieczności dawkę produktu można zwiększyć, jednak nie powinna ona być większa niż maksymalna zalecana dawka tygodniowa 25 mg. W wyjątkowych przypadkach, podanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie. Jednakże ze względu na znaczący wzrost toksyczności metotreksatu, dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 30 mg.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Metex u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Schemat modyfikacji dawkowania:

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

Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniem funkcji wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność lub zrezygnować ze stosowania metotreksatu u pacjentów z aktualnym lub wcześniejszym rozpoznaniem istotnej klinicznie choroby wątroby (szczególnie poalkoholowej choroby wątroby). Stężenie bilirubiny > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) jest przeciwwskazaniem do stosowania metotreksatu.

Pełny wykaz przeciwwskazań, patrz punkt 4.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje zmniejszenie wydolności wątroby i nerek oraz zmniejszenie zapasu kwasu foliowego.

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

Wśród pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może ulec nawet 4-krotnemu wydłużeniu. Dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub niekiedy odstawienie metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

Długość leczenia i sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użycia.

Metex roztwór do wstrzykiwań można podawać domięśniowo, dożylnie lub podskórnio (u dzieci i młodzieży wyłącznie podskórnio lub domięśniowo).

Długość okresu leczenia ustala lekarz.

Uwaga:

W przypadku zmiany leczenia doustnego na pozajelitowe może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z bieżącymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatu Metex:

- nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niewydolność wątroby (patrz punkt 4.2);
- nadużywanie alkoholu;
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min, patrz punkt 4.2 i punkt 4.4);
- rozpoznane dyskrasje krwi, np. hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość;
- ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, np. gruźlica, zakażenie HIV lub inne niedobory odporności;
- owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznanie czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy;
- ciąża, karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- równoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy wyraźnie poinformować pacjentów, że lek należy podawać **raz w tygodniu**, a nie codziennie.

Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane. Dlatego stosowanie metotreksatu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania antymetabolitów. Ze względu na możliwość ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta o istniejących zagrożeniach i zalecanych środkach ostrożności.

Stosowanie produktu u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zalecane, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Zalecane badania i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym włączeniem metotreksatu po przerwie w leczeniu: Morfologia krwi z rozmazem, badanie płytek krwi, enzymów wątrobowych, bilirubiny, albuminy w surowicy, zdjęcie RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i żółtaczkę.

W trakcie leczenia (co najmniej raz w miesiącu podczas pierwszych sześciu miesięcy a następnie co trzy miesiące):

W przypadku zwiększania dawki należy rozważyć częstsze badania diagnostyczne.

1. Badanie jamy ustnej i gardła pod kątem zmian błon śluzowych.

2. Morfologia krwi z rozmazem leukocytów i badaniem płytek krwi. Nawet dawki metotreksatu uważane za bezpieczne mogą nagle wywołać zahamowanie hematopoezy. Dlatego istotne zmniejszenie ilości białych krwinek lub płytek krwi oznacza konieczność natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i włączenie odpowiedniego leczenia wspomagającego. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów i dolegliwości sugerujących możliwość zakażenia. U pacjentów równocześnie przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i płytki krwi.
3. Próby wątrobowe: Należy zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów sugerujących hepatotoksyczność. Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii stwierdzono jakiegokolwiek nieprawidłowości w próbach wątrobowych lub biopsji wątroby. Nieprawidłowe objawy powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni. Po tym okresie, według uznania lekarza, można wznowić leczenie. Nie ma dowodów na przydatność biopsji wątroby w monitorowaniu hepatotoksyczności podczas leczenia chorób reumatycznych.
Niejednoznaczne są wskazania do biopsji wątroby przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie u pacjentów z łuszczycą. Niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia czy powtarzane próby wątrobowe lub badanie propeptydu kolagenu typu III są wystarczająco skuteczne do stwierdzenia działania hepatotoksycznego. Należy przeprowadzić indywidualną ocenę pacjentów uwzględniającą różnice pomiędzy obecnością lub brakiem czynników ryzyka, takich jak: nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, dziedziczne choroby wątroby w rodzinie w wywiadzie, cukrzyca, otyłość, istotna ekspozycja na leki i środki chemiczne o działaniu hepatotoksycznym, długotrwałe leczenie metotreksatem lub skumulowana dawka metotreksatu równa lub większa od 1,5 g.

Badanie enzymów wątrobowych w surowicy: u 13 – 20 % pacjentów opisywano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. W przypadku narastania aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

W związku z potencjalnym działaniem toksycznym na wątrobę, w trakcie leczenia metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, jeżeli *nie jest to bezwzględnie wskazane*. Należy unikać alkoholu lub znacznie ograniczyć spożywanie (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid) należy częściej wykonywać próby wątrobowe. Należy również stosować powyższe wskazania w przypadku skojarzonego stosowania produktów leczniczych wywołujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomid).
4. Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować funkcję nerek (patrz punkt 4.2 i 4.3).
Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

U osób zagrożonych zaburzeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) należy częściej wykonywać badania kontrolne. Jest to szczególnie istotne w przypadku równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na wydalanie metotreksatu, powodujących uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze) lub zaburzających krwiotworzenie. Odwodnienie może również nasilać działania toksyczne metotreksatu.

5. Ocena układu oddechowego: Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zaburzenia czynności płuc i w razie konieczności, wykonać badania czynnościowe płuc. U pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc konieczna jest szybka diagnostyka i w razie konieczności, odstawienie metotreksatu. Objawy ze strony płuc (zwłaszcza suchy kaszel bez odpluwania) lub nieswoiste zapalenie płuc podczas leczenia metotreksatem mogą sugerować obecność niebezpiecznych zmian chorobowych. Dlatego w razie ich wystąpienia konieczne jest przerwanie leczenia i odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z towarzyszącą eozynofilią. Opisywano również przypadki śmiertelne. Typowe objawy choroby płuc podczas leczenia metotreksatem to: gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia oraz nacieki zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu klinicznego należy wykluczyć stan zapalny. U pacjentów z podejrzeniem choroby płuc konieczna jest szybka diagnostyka i w razie konieczności, odstawienie metotreksatu. Choroba może wystąpić niezależnie od wielkości dawki.
6. Metotreksat wpływa na układ odpornościowy, przez co może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych infekcji (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepionek.

U pacjentów leczonych niskimi dawkami metotreksatu może wystąpić chłoniak złośliwy. W takim przypadku należy przerwać leczenie. Jeśli nie występują objawy samoistnej regresji chłoniaka, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego.

Stwierdzono, że równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną.

Podczas leczenia metotreksatem może nastąpić wznowa popromiennego zapalenia skóry i oparzeń słonecznych (reakcja „z przywołania”). Podczas stosowania metotreksatu z równoczesnym naświetlaniem UV może nastąpić zaostrzenie zmian łuszczykowych.

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki lub niekiedy, przerwanie stosowania metotreksatu. Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy zlikwidować wysięki opłucnowe i wodobrzusze (patrz punkt 5.2).

Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być efektem działania toksycznego wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotocznego zapalenia i perforacji jelit zagrożonej zgonem.

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu.

Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, odpornej na leczenie łuszczycy, nie odpowiadającej na inne metody leczenia wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Przed rozpoczęciem podawania preparatu Metex u kobiet należy wykluczyć ciążę. Metotreksat powoduje działanie embriotoksyczne u ludzi, wywołuje poronienia i wady wrodzone płodów. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy pouczyć pacjentów w wieku rozrodczym oraz ich partnerów o ryzyku niekorzystnego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Alkohol, produkty lecznicze wykazujące działanie hepatotoksyczne i toksyczność hematologiczną

Ryzyko działania hepatotoksycznego metotreksatu jest zwiększone w przypadku regularnego spożywania alkoholu i równoczesnego stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4). U pacjentów równocześnie przyjmujących produkty lecznicze wykazujące działanie hepatotoksyczne (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię i obraz płytek. Należy również wykonywać powyższe kontrole w przypadku skojarzonego stosowania produktów leczniczych wywołujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomid, azatiopryna, retinoidy, sulfasalazyna). Skojarzone stosowanie leflunomidu i metotreksatu może zwiększać częstość występowania pancytopenii oraz objawów hepatotoksycznych.

Skojarzone stosowanie metotreksatu i retinoidów (np. acytretyna, etretynat) zwiększa ryzyko objawów hepatotoksycznych.

Antybiotyki doustne

Antybiotyki doustne (np. tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania) mogą zakłócać krążenie wątrobowo-jelitowe, poprzez hamowanie wzrostu flory jelitowej lub poprzez supresję metabolizmu bakterii.

Antybiotyki

Antybiotyki (np. penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna) mogą, w pojedynczych przypadkach, zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu. Może to prowadzić do

zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, wystąpienia hematotoksyczności i toksycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Produkty lecznicze w dużym stopniu wiążące białka osocza

Metotreksat wiąże się z białkami osocza i może być wypierany przez inne leki wiążące białka, np. pochodne kwasu salicylowego, leki hipoglikemizujące, diuretyki, sulfonamidy, pochodne difenylohydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, kwas p-aminobenzoowy oraz leki przeciwzapalne o kwaśnym odczynie. Równoczesne stosowanie może nasilać działania toksyczne.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pirazole oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne (np. diuretyki pętlowe i pirazole [fenylobutazon]) mogą powodować spowolnienie wydalania metotreksatu. Można przyjąć, że w efekcie nastąpi zwiększenie stężenia leku w surowicy i nasilenie działań toksycznych na układ krwiotwórczy. Skojarzone stosowanie niewielkich dawek metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów może nasilać działania toksyczne.

Produkty lecznicze, które wywierają niekorzystny wpływ na szpik kostny

W przypadku stosowania produktów leczniczych o możliwym szkodliwym działaniu na szpik (np. sulfonamidy, trymetoprym/sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina) należy zwrócić uwagę na możliwość znacznego upośledzenia hematopoezy.

Produkty lecznicze powodujące niedobór kwasu foliowego

Równoczesne stosowanie produktów powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trymetoprym/sulfametoksazol), może nasilać toksyczność metotreksatu. Zatem zaleca się szczególną ostrożność przy stosowaniu leku u pacjentów z rozpoznaniem niedoboru kwasu foliowego.

Produkty zawierające kwas foliowy lub kwas folinowy

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu.

Inne przeciwreumatyczne produkty lecznicze

Nie stwierdzono zwiększenia toksyczności metotreksatu podczas skojarzonego stosowania preparatu Metex z innymi przeciwreumatycznymi produktami leczniczymi (np. związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna).

Sulfasalazyna

Skojarzone stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może poprawiać skuteczność metotreksatu i nasilać działania niepożądane wskutek hamowania syntezy kwasu foliowego przez sulfasalazynę. Jednak w licznych badaniach tego rodzaju działania uboczne obserwowano sporadycznie.

Merkaptopuryna

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryny w osoczu, a zatem w przypadku skojarzonego stosowania metotreksatu i merkaptopuryny konieczne może być zmniejszenie dawki.

Inhibitory pompy protonowej

Równoczesne stosowanie inhibitorów pomp protonowych (np. omeprazolu lub pantoprazolu) może prowadzić do następujących interakcji: równoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do wydłużenia wydalania metotreksatu przez nerki; równoczesne stosowanie z pantoprazolem spowalniało wydalanie nerkowe metabolitu 7-hydorksymetotreksatu; w jednym przypadku opisywano bóle i drżenie mięśniowe.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; podczas równoczesnego stosowania teofiliny z metotreksatem należy kontrolować stężenie teofiliny.

Napoje zawierające kofeinę lub teofilinę

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje zawierające kofeinę, czarna herbata).

4.6 Ciąża i laktacja

Preparat Metex jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ metotreksatu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie teratogenne metotreksatu u ludzi: opisywano martwe poronienia i wady wrodzone noworodków. Po ekspozycji u niewielkiej liczby kobiet (42) stwierdzono wzrost częstości (1:14) wad wrodzonych płodów (wady czaszki, układu sercowo-naczyniowego i kończyn). Opisywano prawidłowy przebieg ciąży, jeśli podawanie metotreksatu przerywano przed zapłodnieniem. W trakcie leczenia kobiety powinny unikać ciąży. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy zapewnić poradnictwo medyczne dotyczące ryzyka działań niepożądanych metotreksatu na dziecko. W związku z tym pacjenci obu płci po osiągnięciu dojrzałości płciowej muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia preparatem Metex i przez co najmniej 6 miesięcy od jego zakończenia (patrz punkt 4.4).

U kobiet w wieku rozrodczym należy ponad wszelką wątpliwość wykluczyć ciążę, np. przez wykonanie próby ciążowej przed rozpoczęciem leczenia.

Ponieważ metotreksat wykazuje działanie genotoksyczne, należy zalecić konsultację w poradni genetycznej przed rozpoczęciem leczenia przez kobiety planujące ciążę. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady w zakresie zdeponowania nasienia przed rozpoczęciem terapii.

Karmienie piersią: metotreksat przenika do mleka matki w stężeniu stwarzającym zagrożenie dla dziecka. W związku z tym przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. zmęczenie i zawroty głowy. Preparat Metex wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania (w malejącej kolejności):

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia.

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: zapalenie gardła, zapalenie jelit, wymioty.

Rzadko: owrzodzenia przewodu pokarmowego.

Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: osutka, rumień, świąd.

Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, podbiegnięcia krwawe.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazje.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, alergiczne zapalenie naczyń, gorączka, zapalenie spojówek, zakażenia, posocznica, upośledzenie gojenia ran, hipogammaglobulinemia.

Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie tkanek (powstawanie jałowych ropni, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego lub podskórnego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy, splątanie, depresja.

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, ból, zanik mięśni lub parestezje kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, porażenie.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: retinopatia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Niezbyt często: marskość wątroby, zwłóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy.

Rzadko: ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: hipotonia, incydenty zatorowo-zakrzepowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często współistniejące z eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania, duszność i gorączka.

Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, duszność i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: pancytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji.

Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

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

Bardzo rzadko: Opisywano pojedyncze przypadki chłoniaków, które w wielu przypadkach uległy regresji po odstawieniu metotreksatu. W niedawno przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem metotreksatu a zwiększoną częstością występowania chłoniaków.

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstotliwości podawania leku, jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet przy niewielkich dawkach, a zatem konieczne są regularne, częste kontrole stanu pacjenta.

Po domięśniowym podaniu metotreksatu często występują miejscowe objawy niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanek (powstawania jałowych ropni, uszkodzenie tkanki tłuszczowej). Podskórne dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe odczyny skórne, ustępujące w trakcie leczenia.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Metotreksat wywołuje głównie działania toksyczne ze strony układu krwiotwórczego.

b) Zalecenia w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką, neutralizującą toksyczne działania niepożądane metotreksatu.

W razie przypadkowego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub większą od przyjętej dawki metotreksatu. Dawkowanie należy kontynuować do momentu zmniejszenia się poziomu metotreksatu w surowicy poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie znacznego przedawkowania konieczne może być nawodnienie i alkalizacja moczu, zapobiegające wytrącaniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Metotreksatu nie można skutecznie eliminować drogą konwencjonalnej hemodializy ani dializy otrzewnowej. Wykazano skuteczną eliminację metotreksatu z ustroju po zastosowaniu doraźnej, powtarzanej hemodializy wysokoprzepływowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego

Kod ATC: L01BA01

Przeciwreumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych oraz postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego ani znaczenia zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania niewielkich dawek (7,5 – 80 mg/m² powierzchni ciała) średnia dostępność biologiczna wynosi ok. 70 %, jednak mogą występować różnice indywidualne u pacjenta i między pacjentami (25 – 100 %). Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1 – 2 godzin po podaniu.

Dostępność biologiczna po podaniu podskórnym, dożylnym lub domięśniowym jest podobna i wynosi niemal 100 %.

Metotreksat w 50 % wiąże się z białkami surowicy. Po dystrybucji do tkanek duże stężenia (szczególnie w postaci poliglutaminianów) mogą utrzymać się przez tygodnie lub miesiące w wątrobie, nerkach i szczególnie w śledzionie. W przypadku stosowania niewielkich dawek minimalne ilości metotreksatu przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi średnio 6 – 7 godzin jednak występuje znaczna zmienność (3 – 17 godzin). Okres półtrwania może ulec nawet 4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy).

W przybliżeniu 10 % dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Lek jest wydalany w większości w niezmienionej postaci, głównie przez nerki w mechanizmie przesączania kłębkowego i aktywnego wydalania w kanalikach proksymalnych.

Około 5 – 20 % metotreksatu i 1 – 5 % 7-hydroksymetotreksatu wydala się z żółcią. Występuje w dużym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Niewydolność nerek powoduje istotne wydłużenie wydalania. Nie jest znany wpływ niewydolności wątroby na wydalanie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat niekorzystnie wpływa na płodność, wykazuje działanie embrio- i fetotoksyczne oraz teratogenne. Metotreksat wykazuje działanie mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Ponieważ nie prowadzono konwencjonalnych badań kancerogenności, a dane dotyczące przewlekłej toksyczności u gryzoni są niejednoznaczne, metotreksat zalicza się do związków **nieklasyfikowanych** w zakresie działania kancerogennego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Wodorotlenek sodu (dostosowanie pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania:

Ampułkostrzykawka o objętości 1 ml ze szkła bezbarwnego (typu I) z zamocowaną igłą , zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej, który wraz z trzonem z polistyrenu pełni funkcję tłoka lub

Ampułkostrzykawka o objętości 1 ml ze szkła bezbarwnego (typu I) zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej, który wraz z trzonem z polistyrenu pełni funkcję tłoka oraz igła.

Wielkość opakowań:

Ampułkostrzykawki zawierające 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml lub 0,60 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 lub 24 strzykawek z osadzonymi igłami do wstrzykiwań podskórnych oraz gazikami nasączonymi alkoholem

oraz

Ampułkostrzykawki zawierające 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml lub 0,60 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 lub 24 strzykawek z igłami do wstrzykiwań podskórnych w opakowaniu oraz gazikami nasączonymi alkoholem

Wszystkie wielkości opakowań zawierają skalowaną podziałkę.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Technika stosowania i usuwania musi być analogiczna jak w przypadku innych preparatów cytotoksycznych i zgodna z miejscowymi przepisami. Kobiety w ciąży nie powinny stosować ani (lub) podawać preparatu Metex.

Unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku skażenia, zanieczyszczoną powierzchnię natychmiast obficie spłukać wodą.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16976

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

15.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2012