

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

Każda tabletką zawiera 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Choroby autoimmunologiczne, takie jak np. reumatoidalne zapalenie stawów.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień.

Lekarz prowadzący może zapisać na receptie wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego.

Pacjenci z oporną na inne leczenie uogólnioną postacią łuszczycy pospolitej, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz pacjenci z innymi chorobami autoimmunologicznymi

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. Dlatego 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.

Metodą alternatywną dla takiego zastosowania leku jest podanie na początku tygodnia dwóch lub trzech podzielonych dawek pojedynczych z zachowaniem 12 godzinnych odstępów między nimi. W pozostałej części tygodnia pacjent nie otrzymuje leku (np. pacjent otrzymuje lek w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia następuje przerwa w podawaniu leku).

Nowotwory złośliwe i ostre białaczki

Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu wydolności chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej małe (dawka pojedyncza MTX nie przekracza 100 mg/m²), średnie (dawka pojedyncza od 100 mg/m² do 1000 mg/m²) lub duże (dawka pojedyncza powyżej 1000 mg/m²) dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii.

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 metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, włącznie z marskością i zapaleniem wątroby.
Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
Zaburzenia czynności szpiku kostnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość).
Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak: gruźlica i zakażenie wirusem HIV.
Nadużywanie alkoholu.
Owrzodzenie jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.
Ciąża i okres karmienia piersią.
Świeże rany chirurgiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej oraz leczenia immunosupresyjnego.

Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego. Pacjentów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania produktu leczniczego raz na tydzień.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z obniżonymi wartościami parametrów hematologicznych, zwłaszcza, gdy wcześniej poddani zostali radioterapii lub otrzymywali inne cytostatyki, u chorych z zaburzeniami czynności nerek, wrzodem trawiennym, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, biegunką, w złym stanie ogólnym oraz u dzieci i osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z wysiękiem płucnym lub wodobrzuszem, w razie potrzeby należy przed leczeniem zastosować drenaż lub leczenie należy przerwać.

Objawy toksyczności na układ pokarmowy, manifestujące się początkowo zapaleniem jamy ustnej, stanowią wskazanie do przerwania leczenia. W razie kontynuacji leczenia, może wystąpić krwotoczne zapalenie jelit i śmierć z powodu ich perforacji.

Metotreksat może spowodować obniżenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki. Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może spowodować poronienie. Podczas leczenia metotreksatem chociaż jednego z partnerów płciowych, należy przez cały czas stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży oraz co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Przed rozpoczęciem lub ponownym wznowieniem leczenia metotreksatem, należy przeprowadzić dokładne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe) oraz wykonać badania dodatkowe oceniające czynność nerek, wątroby i morfologię krwi. Podczas leczenia pacjenci wymagają częstych kontroli okresowych ułatwiających wczesne wykrycie możliwych powikłań.

Do regularnej oceny klinicznej i monitorowania stanu pacjentów otrzymujących metotreksat konieczne są następujące badania dodatkowe: pełna analiza hematologiczna, analiza moczu, ocena czynności nerek i wątroby, a jeśli podawane są duże dawki metotreksatu – oznaczanie stężeń metotreksatu we krwi.

Szczególne uwagi należy zwrócić na objawy toksyczności wobec wątroby, które nie zawsze korelują z wynikami prób czynnościowych wątroby. Każdorazowo stwierdzenie zaburzeń czynności wątroby lub nieprawidłowy wynik biopsji narządu stanowi wskazanie do przerwania leczenia lub przeciwwskazanie do jego rozpoczęcia. Ponowne podanie leku może nastąpić po dwóch tygodniach od momentu normalizacji wyników badań oceniających pracę wątroby.

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie wskazań, terminu, ani dawki kumulacyjnej, po osiągnięciu której należy wykonać biopsję wątroby u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

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 doradzić, by w przypadku pojawienia się kaszlu lub duszności, natychmiast zwrócili się do lekarza.

Zahamowanie czynności układu krwiotwórczego, spowodowane stosowaniem metotreksatu, może pojawić się nagle, również podczas stosowania dawek uznanych za bezpieczne. Każde znaczące zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjenta należy poinformować o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich objawów zakażenia.

W czasie leczenia metotreksat lub jego metabolity mogą wytrącać się 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 dwuwęglan sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamid (doustnie 500 mg cztery razy na dobę).

Podczas stosowania leku konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wchodzi w interakcje z metotreksatem (zwłaszcza interakcje farmakokinetyczne).

Metotreksat wykazuje działanie immunosupresyjne i dlatego należy spodziewać się braku lub osłabienia odpowiedzi na szczepienia prowadzone w czasie terapii. Ponadto, stosowanie żywych szczepionek u chorych otrzymujących metotreksat może powodować wystąpienie ciężkich odczynów poszczepiennych.

Metotreksat może być wypierany z wiązania z białkami przez takie leki jak: salicylany, sulfonamidy, difenylohydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, sulfazol, doksorubicynę, cyklofosfamid, kwas paraaminobenzoowy, doustne leki przeciwcukrzycowe, leki moczopędne i barbiturany. Zwiększone stężenie niezwiązanego metotreksatu w osoczu może prowadzić do nasilenia toksyczności.

Metotreksat jest czynnie wydalany przez nerki. Konkurencja z innymi lekami wydalانymi przy udziale tego samego mechanizmu co metotreksat może powodować zwiększenie stężenia tego leku w surowicy.

Alkaloidy *Vinca* mogą zwiększać wewnątrzkomórkowe stężenia metotreksatu i poliglutaminianów metotreksatu.

Należy unikać równoczesnego z metotreksatem stosowania leków wykazujących działanie nefrotoksyczne i hepatotoksyczne (z alkoholem włącznie).

Preparaty wielowitaminowe lub doustne preparaty żelaza zawierające kwas foliowy mogą zmieniać skuteczność leczenia metotreksatem.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaburzać klirens nerkowy metotreksatu i prowadzić do wystąpienia toksycznych objawów terapii.

Stężenie metotreksatu w surowicy może zwiększyć się pod wpływem etretynianu. Zgłaszano również występowanie ciężkiego zapalenia wątroby w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu z etretynianem.

Spożywany alkohol, fenytoina, środki uspokajające, doustne leki antykoncepcyjne i penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu; może to powodować wzrost stężenia leku w surowicy i nasilać toksyczność wobec układu krwiotwórczego oraz pokarmowego.

Probenecyd i związki będące słabymi kwasami mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, co może powodować zwiększenie ekspozycji na lek. Podczas równoczesnego stosowania z probenecydem dawkę metotreksatu należy zmniejszyć.

Jednoczesne podawanie leków, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trymetoprimu/sulfametoksazolu), może zwiększyć toksyczność metotreksatu. Zaleca się ostrożność przy stosowaniu metotreksatu u pacjentów ze współistniejącym niedoborem kwasu foliowego. Natomiast jednoczesne stosowanie z metotreksatem kwasu folinowego może zmniejszyć skuteczność leczenia.

Równoczesne podawanie innych antagonistów kwasu foliowego, takich jak trymetoprim/sulfametoksazol rzadko powodowało wystąpienie ostrej pancytopenii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wykazano teratogenne działanie metotreksatu. Dlatego też stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Jeżeli jednak metotreksat jest stosowany w ciąży z powodu choroby nowotworowej lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, konieczna jest ocena korzyści względem ryzyka zagrożenia dla rozwoju płodu.

Metotreksat przenika do mleka, dlatego też w czasie leczenia karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zależności od indywidualnej wrażliwości, zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. Wymienione poniżej 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.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i infestacje

Bardzo często

Obniżona odporność na zakażenia. Zapalenie gardła.

Często

Gorączka.

Niezbyt często

Półpasiec, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, inne zakażenia o różnej lokalizacji lub posocznica.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często

Leukopenia.

Często

Zahamowanie czynności szpiku kostnego najczęściej objawia się leukopenią, ale może wystąpić także trombocytopenia lub anemia. Każdy z tych objawów może występować w postaci izolowanej lub łącznie.

Niezbyt często

Trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Hipogammaglobulinemia.

Bardzo rzadko

Reakcje anafilaktyczne, zwiększenie liczby guzków dnawych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

Jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często

Depresja, splątanie, zmiany nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często

Zawroty głowy, ból głowy. Po większych dawkach metotreksatu obserwowano występowanie afazji, niedowładów lub niedowładu połowiczego i drgawek.

Często

Senność.

Niezbyt często

Zgłaszano przemijające zaburzenia funkcji poznawczych niewielkiego stopnia oraz zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego po podaniu małych dawek metotreksatu.

Zaburzenia oka

Często

Nieostre widzenie.

Niezbyt często

Podrażnienie oczu.

Zaburzenia serca

Niezbyt często

Wysięk osierdziowy.

Zaburzenia naczyń

Często

Zapalenie naczyń, może wystąpić krwawienia w różnych okolicach ciała.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często

Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (często związane ze zwiększeniem liczby granulocytów we krwi) mogące prowadzić do zgonu. Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostry obrzęk płuc.

Niezbyt często

Krwawienie z nosa, zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy.

Bardzo rzadko

Po podaniu dużych dawek zgłaszano zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

Ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki (najczęściej jamy ustnej, ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit, owrzodzenie jelit i krwawienie).

Często

Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka.

Bardzo rzadko

Działanie metotreksatu na śluzówkę jelit prowadziło do zespołu złego wchłaniania lub toksycznego rozszerzenia okrężnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często

Toksyczne działanie na wątrobę powodujące: znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skórny, wybroczyny, telangiektazje, trądzik.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

Świąd, pokrzywka, utrata włosów.

Bardzo rzadko

Czyraczność.

Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Leylla).

Zmiany łuszczykowe mogą nasilać się przy jednoczesnej ekspozycji na światło ultrafioletowe.

U pacjentów z łuszczycą zgłaszano owrzodzenia skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często

Bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często

Niewydolność nerek, krwimocz, neuropatia.

Często

Mocznica, zapalenie pęcherza moczowego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Dreszcze.

Niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

Opisano też inne reakcje o udowodnionym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem metotreksatu, takie jak: osteoporozę, nieprawidłową morfologię (zwykle „megaloblastyczna”) krwinek czerwonych, cukrzycę oraz inne zaburzenia metaboliczne i nagłą śmierć.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często

Zapalenie pochwy

Niezbyt często

Utrata libido / impotencja, owrzodzenia pochwy.

Badania diagnostyczne

Bardzo często

Odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Często

Znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Urazy i zatrucia

Bardzo rzadko

Zjawisko tzw. reakcji przypomnienia opisywano zarówno w przypadku skóry uszkodzonej napromienianiem, jak i promieniami słonecznymi.

W czasie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów

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

Działanie rakotwórcze, mutagenne 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 wyższe ryzyko rozwoju tzw. wtórnych nowotworów (zwykle niezłośliwe chłoniaki) 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, oligospermie, 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.

4.9 Przedawkowanie

Opisano przypadki przedawkowania (niektóre zakończone zgonem) na skutek omyłkowego przyjmowania doustnego metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu. Często notowane objawy przedawkowania dotyczyły układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego. Były to przede wszystkim: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie oraz krwawienie w obrębie przewodu

pokarmowego. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności. Po przedawkowaniu metotreksatu stwierdzono też jednak posocznicę, wstrząs septyczny, zahamowanie czynności nerek, niedokrwistość aplastyczną oraz przypadki zgonu.

Folinian wapnia stanowi swoistą odtrutkę przeciwdziałającą bezpośredniemu toksycznemu działaniu metotreksatu na układ krwiotwórczy. Folinian może być podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie w bolusie albo w dłuższym wlewie. W razie przypadkowego przedawkowania należy w ciągu godziny podać choremu folinian wapnia w dawce równej lub większej niż zastosowana dawka metotreksatu, a następnie kontynuować podawanie preparatu dopóki stężenie metotreksatu nie osiągnie wartości poniżej 10^{-7} M/l. Konieczne może być też zastosowanie innych środków wspomagających leczenie, jak przetaczanie krwi lub dializa pozaustrojowa.

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 aktywnej 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 czy 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 (2 tabletki a 2,5 mg), metotreksat jest szybko wchłaniany, osiągając T_{max} po 0,83 h. Średnie stężenie w surowicy wynosi 170 ng/ml.

Metotreksat podany parenteralnie wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenia po podaniu domięśniowym osiągane są po 30–60 minutach. 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 metotreksatu w surowicy powyżej 100 mikromoli lek biernie dyfunduje do wnętrza komórki. W surowicy metotreksat wiąże się z białkami w 50%.

Metotreksat podany doustnie lub parenteralnie 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 podczas podaży dożylnego leku 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 poliglutamylometotreksatu, 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/m²). 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 wydalone 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 rozród: u różnych gatunków zwierząt metotreksat w dawkach nietoksycznych dla matek wykazuje działanie teratogenne oraz prowadził do występowania letalnych wad płodów.

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

Mutagenność: genotoksyczność wywołowaną 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 mikrokryształiczna, magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 50 szt.

Polipropylenowy pojemnik zamknięty polietylenowym korkiem, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10.11.1999/6.01.2005/27.12.2005/25.03.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO