

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, 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 receptę wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego.

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

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.

Alternatywnie, produkt leczniczy można podać na początku tygodnia w dwóch lub trzech podzielonych dawkach pojedynczych, z zachowaniem 12-godzinnych odstępów. Przykładowo: pacjent otrzymuje Methotrexat-Ebewe w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia, następuje przerwa w leczeniu.

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 metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 z doświadczeniem 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:

- ze zmniejszonymi wartościami parametrów hematologicznych (zwłaszcza, gdy wcześniej poddani zostali radioterapii lub otrzymywali inne cytostatyki);
- z zaburzeniami czynności nerek;
- z wrzodem trawiennym;
- z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy;
- z wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej;
- z biegunką;
- w złym stanie ogólnym;
- u dzieci;
- u osób w podeszłym wieku.

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

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, manifestujące się początkowo zapaleniem jamy ustnej, stanowią wskazanie do przerwania leczenia. Kontynuacja leczenia stwarza ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu ich perforacji.

Metotreksat może spowodować zmniejszenie 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 i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Przed rozpoczęciem lub 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 stężenia metotreksatu we krwi.

Szczególną uwagę należy zwrócić na objawy toksycznego działania na wątrobę, które nie zawsze korelują z wynikami prób czynnościowych wątroby. Każdorazowe stwierdzenie zaburzeń czynności wątroby lub nieprawidłowy wynik biopsji narządu stanowi wskazanie do przerwania leczenia lub przeciwwskazanie do jego rozpoczęcia. Ponowne podanie metotreksatu może nastąpić po dwóch tygodniach od momentu normalizacji wyników badań oceniających czynność 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 zalecić, by wystąpienie kaszlu lub duszności zgłaszali natychmiast lekarzowi.

Zahamowanie przez metotreksat czynności układu krwiotwórczego może nastąpić 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.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Metotreksat działa immunosupresyjnie i dlatego należy spodziewać się braku lub osłabienia odpowiedzi na szczepienia wykonywane w czasie terapii. Ponadto stosowanie żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących metotreksat może powodować wystąpienie ciężkich odczynów poszczepiennych.

Metotreksat może być wypierany z wiązań z białkami przez takie leki, jak salicylany, sulfonamidy, pochodne difenylhydantoiny, 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 wydalanymi przy udziale tego samego mechanizmu może powodować zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy.

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

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

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

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

Stężenie metotreksatu w surowicy może zwiększyć się pod wpływem etretynatu. Zgłaszano również występowanie ciężkiego zapalenia wątroby na skutek jednoczesnego stosowania metotreksatu z etretynatem.

Spożywany alkohol, fenytoina, środki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne i penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując zwiększenie stężenia leku w surowicy i nasilenie toksyczności wobec układu krwiotwórczego i pokarmowego.

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

Jednoczesne podawanie leków, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może zwiększyć toksyczność metotreksatu. Zaleca się ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów ze współistniejącym niedoborem kwasu foliowego. Jednoczesne stosowanie metotreksatu i kwasu folinowego może zmniejszyć skuteczność leczenia. Jednoczesne podawanie innych antagonistów kwasu foliowego, takich jak trymetoprym z sulfametoksazolem rzadko powodowało wystąpienie ostrej pancytopenii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na działanie teratogenne stosowanie metotreksatu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Jeśli jednak metotreksat jest stosowany w ciąży z powodu choroby nowotworowej lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, konieczna jest ocena korzyści z leczenia wobec ryzyka dla rozwoju płodu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W zależności od indywidualnej wrażliwości, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zmniejszona 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 małopłytkowość lub niedokrwistość. Każdy z tych objawów może występować w postaci izolowanej lub łącznie).

Niezbyt często: małopłytkowość, 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 połowicznego i drgawek.

Często: senność.

Niezbyt często: niewielkie, przemijające zaburzenia funkcji poznawczych 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 krwionośnych, krwawienia w różnych częściach ciała.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (często związane ze zwiększeniem liczby granulocytów), które może 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: zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej po podaniu dużych dawek.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie błony śluzowej (najczęściej jamy ustnej, ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit, owrzodzenie jelit i krwawienie).

Często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.
Bardzo rzadko: zespół 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: czyrączność, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Leylla).

Zmiany łuszczycowe 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, krwiomocz, 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: osteoporoza, nieprawidłowa morfologia (zwykle „megaloblastyczna”) krwinek czerwonych, cukrzyca oraz inne zaburzenia metaboliczne i nagły zgon.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej pochwy.

Niezbyt często: utrata libido/impotencja, owrzodzenie błony śluzowej pochwy.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Często: znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Urazy i zatrucia

Bardzo rzadko: zjawisko tzw. reakcji przypomnienia (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 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 niezmiernie 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, 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, 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 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 dłuższej infuzji. W razie przypadkowego przedawkowania należy w ciągu godziny podać choremu folinian wapnia w dawce równej lub większej niż zastosowana dawka metotreksatu, a następnie kontynuować jego podawanie dopóki stężenie metotreksatu nie osiągnie wartości poniżej 10^{-7} mol/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 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 płycie 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 stacjonarnej wartości 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 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 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 wydalane 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 wywoływana 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 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Polipropylenowy pojemnik zamknięty polietylenowym korkiem, 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.03.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**