

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

Tabletki 5 mg

Każda tabletką zawiera 5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Tabletki można podzielić na połowy.

Tabletki 10 mg

Każda tabletką zawiera 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Tabletki można podzielić na połowy.

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 (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 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 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 <20 ml/min).
- Zaburzenia układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii), zaburzenia czynności szpiku kostnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość).
- Niedobory odporności.
- Nadużywanie alkoholu, poalkoholowa choroba wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby.
- Istniejące zmiany w obrazie krwi.
- Okres karmienia 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

Wskazania nieonkologiczne

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

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

Notowano przypadki zakończonego zgonem działania toksycznego metotreksatu przyjmowanego omyłkowo codziennie zamiast raz w tygodniu przez pacjentów (zwłaszcza w podeszłym wieku) leczonych z powodu choroby nowotworowej i łuszczycy. Ze względu na możliwość ciężkich reakcji toksycznych (również groźnych dla życia) metotreksat, zwłaszcza w średnich i dużych dawkach, należy stosować tylko u pacjentów z zagrażającą życiu chorobą nowotworową lub u pacjentów z łuszczycą w ciężkiej, upośledzającej postaci, niepoddających się innym metodom leczenia.

Należy uważnie kontrolować stan pacjentów leczonych metotreksatem w celu możliwie szybkiego wykrycia ewentualnych objawów działania toksycznego lub działań niepożądanych.

Pacjentów należy poinformować o korzyściach z leczenia metotreksatem i możliwym ryzyku (w tym o wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach działania toksycznego). Należy ich też poinformować o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).

Dawkowanie we wskazaniach nieonkologicznych

Pacjentów należy dokładnie poinformować, że produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień, a omyłkowe stosowanie codzienne może spowodować zagrażające życiu działanie toksyczne.

Przerwanie stosowania metotreksatu nie zawsze prowadziło do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.

Podczas leczenia konieczne jest oznaczanie stężenia metotreksatu 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.

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy z takimi objawami, jak zapalenie jamy ustnej lub biegunka, krwawe wymioty, czarne zabarwienie stolca lub obecność krwi w stolcu, stanowią wskazanie do przerwania leczenia. Kontynuacja leczenia stwarza ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu ich perforacji.

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

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.

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.

Metotreksat stosowany jednocześnie z radioterapią może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich i kości.

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i cytarabiny notowano (głównie u dzieci i młodzieży) przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych o nasileniu od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych, włącznie z wyjątkowo ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego, niedokrwistością aplastyczną, toksycznym działaniem na przewód pokarmowy i zgonem.

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

Metotreksat może zwiększyć ryzyko ostrego zapalenia wątroby i przewlekłej, zagrażającej życiu hepatotoksyczności (zwłóknienie i marskość), notowanej zazwyczaj tylko po długotrwałym stosowaniu. Często obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zazwyczaj przemijające i bezobjawowe, bez przedmiotowych objawów rozwijających się chorób 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.

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 podstawie ich wyników można wnioskować, czy metotreksat jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

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

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

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

Objawy płucne wymagają szybkiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Powikłania płucne (wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak kaszel (również suchy), gorączka, 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 i wymagają przerwania leczenia oraz przeprowadzenia dokładnych badań. 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.

Wywołana działaniem metotreksatu choroba płuc może rozwijać się w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze jest odwracalna i opisywano jej przypadki po zastosowaniu małej dawki 7,5 mg na tydzień.

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zagrażające życiu zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z objawami płucnymi.

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).

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.

Cytostatyki mogą zaburzać powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie.

Ze względu na działanie na układ odpornościowy metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych.

Szczepienia wykonywane w trakcie stosowania metotreksatu mogą okazać się nieskuteczne.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z czynnymi zakażeniami. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznanym lub potwierdzonym laboratoryjnie zespołem niedoboru odporności.

Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które ustępowały w niektórych przypadkach po przerwaniu leczenia metotreksatem i nie wymagały w związku z tym stosowania cytostatyku. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie jego nieustąpienia wdrożyć odpowiednie leczenie. W nowszym badaniu nie stwierdzono zwiększenia częstości chłoniaków podczas leczenia metotreksatem.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa (zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek metotreksatu)

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem po okresie przerwy:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa);
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej;
- badania czynności nerek (jeśli to konieczne, z oznaczeniem klirensu kreatyniny);
- serologiczna diagnostyka zapalenia wątroby (typu A, B, C). Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Wskazane może być badanie czynności płuc, jeśli u pacjenta podejrzewa się chorobę 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.

Po terapii metotreksatem (w dawce od 100 mg/m² pc.) należy przeprowadzić ochronne (ratunkowe) leczenie folinianem wapnia. Zależnie od podawanej dawki metotreksatu i czasu trwania infuzji, konieczne mogą być różne dawki folinianu wapnia w celu zapobiegania ciężkim toksycznym działaniom niepożądanym po zastosowaniu metotreksatu.

Ratunkowe podawanie folinianu wapnia należy rozpocząć w ciągu 42 do 48 godzin po podaniu metotreksatu. Stężenie metotreksatu w surowicy należy skontrolować co najmniej po 24, 48 i 72

godzinach i, w razie konieczności, kontynuować oznaczenia w celu ustalenia, jak długo trzeba podawać folinian wapnia.

Podczas leczenia metotreksatem należy stale (od kontroli codziennej do jednego oznaczenia w tygodniu) kontrolować morfologię krwi, włącznie z liczbą 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 protokole leczenia (leukocytów od 1000 do 1500/ μ l, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/ μ l). Leukopenia i małopłytkowość występują na ogół od 4 do 14 dni po podaniu metotreksatu. Druga faza leukopenii występuje rzadko w ciągu 12 do 21 dni po zastosowaniu metotreksatu. W leczeniu choroby nowotworowej podawanie metotreksatu należy kontynuować tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przeważa nad ryzykiem ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pierwszymi objawami zagrażających życiu powikłań 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.

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.

Ciężkie postacie łuszczycy – patrz „Badania – biopsja wątroby”.

Metotreksat może spowodować pogorszenie czynności nerek. W celu wczesnego wykrycia możliwych zaburzeń wydalania metotreksatu, zaleca się skontrolowanie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów w 2. i 3. dniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza w dużej dawce. Leczenie metotreksatem może być przyczyną ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny. Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (tj. znaczące działania niepożądane po poprzednim leczeniu metotreksatem lub zatrzymanie moczu), należy oznaczyć klirens kreatyniny. Zastosowanie dużych dawek metotreksatu jest możliwe tylko przy prawidłowej wartości klirensu. Ponieważ metotreksat wydalany jest głównie przez nerki, opóźnienie wydalania (którego można spodziewać się przy zmniejszonym klirensie kreatyniny) może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest zwiększona, dawkę metotreksatu należy zmniejszyć, a jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl, leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego badania, zwłaszcza wtedy, 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.

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.

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. niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

U pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów wymienione wyżej badania należy przeprowadzać: co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, co dwa tygodnie przez następny miesiąc, a potem w odstępie około miesiąca, w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta.

Biopsja wątroby

Ze względu na możliwość toksycznego działania metotreksatu na wątrobę, podczas długotrwałego leczenia najcięższych postaci łuszczycy (włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów) należy wykonać biopsję wątroby. Wyniki badań czynności wątroby często są prawidłowe mimo rozwoju zwłóknienia lub marskości wątroby, a zmiany te są wykrywane tylko w materiale z biopsji.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawek skumulowanych wynoszących 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Główne kryteria:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie
- utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- choroba wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby

Wtórne kryteria (o możliwym mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca
- otyłość
- wcześniejsza ekspozycja na produkty lecznicze lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce potem. Niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, dlatego pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie.

Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g

Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:

- w podeszłym wieku
- z ostrą chorobą
- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)
- ze złym rokowaniem.

Jeśli wyniki biopsji wskazują na niewielkie zmiany (stopień I, II lub IIIa w klasyfikacji Roenigka), leczenie metotreksatem można kontynuować pod warunkiem odpowiedniego monitorowania stanu pacjenta. Metotreksat należy odstawić u każdego pacjenta, u którego stwierdzono utrzymujące się

nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, który odmawia zgody na biopsję lub u którego biopsja wykazała zmiany o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (stopień IIb lub IV w klasyfikacji Roenigka).

W razie stwierdzenia umiarkowanego zwłóknienia lub marskości, stosowanie metotreksatu należy przerwać, a nieznaczne zwłóknienie jest wskazaniem do powtórzenia biopsji po 6 miesiącach. Względnie często przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się łżejsze zmiany, takie jak stłuszczenie lub nieznaczny stan zapalny w obrębie żyły wrotnej. Wprawdzie ich wykrycie nie prowadzi do niewdrażania lub do przerywania leczenia metotreksatem, ale produkt leczniczy należy stosować ostrożnie.

Stosowanie u dzieci

Leczenie metotreksatem dzieci wymaga szczególnej ostrożności i powinno przebiegać według protokołów 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 protokoły leczenia, np. ostrej białaczki limfoblastycznej.

Stosowanie u mężczyzn

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Mężczyznom leczonym metotreksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponieważ metotreksat może spowodować ciężkie zaburzenia spermatogenezy, przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki znieczulające zawierające tlenek azotu zwiększają wpływ metotreksatu na metabolizm kwasu foliowego i powodują ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego o trudnym do przewidzenia nasileniu oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia.

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

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

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 (zahamowanie czynności szpiku

kostnego). Dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego, gdyż zaburzenie to może zwiększyć toksyczność metotreksatu.

Z drugiej strony jednoczesne stosowanie 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.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny 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.

U pacjentów z ostrą białaczką limfocytową obserwowano zmniejszone stężenie fenytoiny w osoczu podczas indukcji leczenia obejmującego (oprócz prednizonu) winkrystynę, 6-merkaptopurynę i dużą dawkę metotreksatu z folinianem wapnia.

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.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie retinoidy (np. etretynian) i metotreksat należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy nasilonego szkodliwego działania na wątrobę.

Radioterapia w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich i kości.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i cytarabiny może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, porażenie, śpiączka i epizody przypominające udar.

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

Następujące leki mogą zwiększyć toksyczność metotreksatu w wyniku wypierania go z miejsc wiązania z białkami osocza: pochodne aminofenazonu, kwas p-aminobenzoowy, barbiturany, doksorubicyna, doustne środki antykoncepcyjne, fenylobutazon, fenytoina, probenecyd, salicylany, sulfonamidy, tetracykliny i leki uspokajające. Leki te zwiększają dostępność biologiczną metotreksatu (pośrednie zwiększenie dawki) i mogą nasilić jego toksyczność. Przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

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.

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.

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.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i kwasu foliowego 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

Ze względu na działanie teratogenne (wady rozwojowe twarzoczaszki, układu krążenia i kończyn) stosowanie metotreksatu we wskazaniach nieonkologicznych jest u kobiet w ciąży przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Z tego też względu metotreksatu nie należy stosować w okresie ciąży w leczeniu nowotworów, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym trzeba wykluczyć ciążę, stosując wiarygodne metody, np. wykonać test ciążowy.

Kobietom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia metotreksatem i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu, dlatego pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Jeśli mimo wszystko kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lub leczenie pacjentki w ciąży okaże się bezwzględnie konieczne, powinna zasięgnąć porady lekarza dotyczącej związanego z leczeniem ryzyka uszkodzenia płodu. Leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy korzyść dla matki przeważa nad ryzykiem dla rozwoju płodu.

Ponieważ metotreksat może działać genotoksycznie, kobiety i mężczyźni muszą stosować w trakcie leczenia i po jego zakończeniu skuteczną antykoncepcję. Jeśli pacjenci planują posiadanie potomstwa, powinni skorzystać z poradnictwa genetycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 obsługiwanie 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 częstotliwością 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 wcześniej 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.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jadłowstręt, nudności i wymioty (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), zmniejszony klirens kreatyniny, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

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: półpasiec

Niezbyt często: zakażenia oportunistyczne (w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu), w tym zapalenie płuc, zakażenia o różnej lokalizacji

Rzadko: posocznica

Bardzo rzadko: nokardioza, histoplazmoza, kryptokokoza, zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej oraz rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, Zakończona zgonem posocznica, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (tj. zapalenie płuc)

Częstość nieznana: 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)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: małopłytkowość, leukopenia

Często: niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy. Każdy z tych objawów może występować w postaci izolowanej lub łącznie.

Niezbyt często: zaburzenia krwiotworzenia.

Rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna

Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia, choroby limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, alergiczne zapalenie naczyń, gorączka, immunosupresja

Bardzo rzadko: hipogammaglobulinemia, reakcje anafilaktyczne, zwiększenie liczby guzków dnawych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: cukrzyca.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja

Rzadko: zmiany nastroju, przemijające zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy

Często: ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje

Niezbyt często: niedowład połowiczy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, splątanie

Rzadko: niedowład, zaburzenia mowy, w tym dysartria i afazja, leukoencefalopatia, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego po podaniu małych dawek metotreksatu

Bardzo rzadko: nietypowe odbieranie bodźców, miastenia, ból w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty)

Zaburzenia oka

Często: nieostre widzenie

Niezbyt często: podrażnienie oczu

Rzadko: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu

Bardzo rzadko: obrzęk okołoczołowy, zapalenie brzegów powiek, nadmierne wytwarzanie łez i światłowstręt, zapalenie spojówek, przemijająca ślepota, utrata wzroku

Zaburzenia serca

Rzadko: niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: wysięk osierdziowy, tamponada osierdza, zapalenie osierdza

Zaburzenia naczyniowe

Często: krwawienia w różnych częściach ciała

Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych (jako ciężki objaw działania toksycznego)

Rzadko: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń siatkówki, zatorowość płucna).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami (patrz punkt 4.4). Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano ostry obrzęk płuc.

Niezbyt często: krwawienie z nosa, zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, astma oskrzelowa

Rzadko: zapalenie gardła

Bardzo rzadko: przewlekła obturacyjna choroba płuc, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej po podaniu dużych dawek

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty, (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu)

Często: biegunka

Niezbyt często: owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, krwawienie, zapalenie trzustki

Rzadko: zapalenie jelit, zapalenie dziąseł, smoliste stolce

Bardzo rzadko: krwawe wymioty

Częstość nieznana: niezakaźne zapalenie otrzewnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny

Niezbyt często: stłuszczenie wątroby, przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby (występuje często, mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych); zmniejszenie stężenia albumin w surowicy

Rzadko: toksyczne działanie na wątrobę, ostre zapalenie wątroby

Bardzo rzadko: reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, ostra martwica wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby

Ponadto obserwowano zapalenie wątroby wywołane przez *Herpes simplex* z niewydolnością wątroby (patrz także uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, rumień, świąd

Niezbyt często: łysienie, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), opryszczkopodobne wykwity na skórze, wrażliwość na światło, pokrzywka, zwiększona pigmentacja skóry, zaburzenia gojenia się ran

Rzadko: trądzik, owrzodzenia skóry, wybroczyny, rumień wielopostaciowy, guzki pometotreksatowe, bolesność zmian łuszczykowych, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej, powiększenie guzków reumatycznych

Bardzo rzadko: czyraczność, teleangiektazja, ostra zanokcica

Częstość nieznana: owrzodzenia skóry u pacjentów z łuszczycą

Zmiany łuszczykowe mogą zaostrić 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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zmniejszenie klirensu kreatyniny

Często: mocznica

Niezbyt często: ciężka nefropatia, niewydolność nerek, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej pęcherza moczowego (może być z krwimoczem), zaburzenia oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, skąpomocz, bezmocz

Rzadko: hiperurykemia, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy

Bardzo rzadko: azotemia, krwimocz, 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: zaburzenia miesiączkowania.

Bardzo rzadko: zaburzenia oogenezy/spermatogenezy, impotencja, niepłodność, utrata libido, przemijająca oligospermia, upławy, zaburzenia cyklu miesiączkowego, ginekomastia

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 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.

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, e-mail: ndl@urpl.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.

Opisano przypadki przedawkowania (niektóre zakończone zgonem) na skutek omyłkowego przyjmowania doustnego metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu (w postaci dawki całkowitej lub podzielonej na kilka dawek pojedynczych).

We wszystkich tych przypadkach objawy przedawkowania dotyczyły głównie układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego, 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/m² 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/m² 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 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 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 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 metotrexatem 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 metotrexatem.

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 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 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