

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metotab 2,5 mg, tabletki
Metotab 7,5 mg, tabletki
Metotab 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metotab 2,5 mg: jedna tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego).
Metotab 7,5 mg: jedna tabletkę zawiera 7,5 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego).
Metotab 10 mg: jedna tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe. Linia podziału na tabletkach o mocy 10 mg jest przeznaczona jedynie do oznakowania.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metotab jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- Ciężkiej, aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów
- Ciężkiej i uogólnionej łuszczycy, szczególnie plackowatej, u pacjentów dorosłych, którzy nie reagują na standardowe leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Metotab powinien być stosowany przez lekarzy posiadających wiedzę o różnych właściwościach tego produktu i jego mechanizmu działania. Lek ten należy przyjmować raz w tygodniu. Lekarz może wskazać na receptie określony dzień tygodnia, w którym należy zażywać lek.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg metotreksatu, podawana raz w tygodniu doustnie. Jeśli pacjent odczuwa nudności, zaplanowaną dawkę tygodniową można podzielić na trzy części podawane w ciągu 24 godzin. W zależności od aktywności choroby u danego pacjenta oraz tolerancji leku przez pacjenta, dawkę początkową można stopniowo zwiększać o 2,5 mg tygodniowo. Nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu klinicznego, dawkę metotreksatu należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najmniejszej, skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u pacjentów z łuszczycą:

Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg metotreksatu, podawana doustnie raz w tygodniu. Jeśli pacjent odczuwa nudności, zaplanowaną dawkę tygodniową można podzielić na trzy części podawane w ciągu 24 godzin. Dawkę należy stopniowo zwiększać aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej, na ogół jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg na tydzień. Odpowiedzi na leczenie można oczekiwać zazwyczaj po upływie 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu

klinicznego, dawkę metotreksatu należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najmniejszej, skutecznej dawki podtrzymującej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Produkt Metotab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy dostosować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)

> 50	100%
20-50	50%
< 20	Nie wolno stosować produktu Metotab

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z klinicznie istotną chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości, szczególnie w przypadkach spowodowanych spożywaniem alkoholu, produkt Metotab należy stosować bardzo ostrożnie, lub zrezygnować z jego podawania. Jeśli stężenie bilirubiny wynosi > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć z uwagi na zmniejszoną wydolność wątroby i nerek oraz związaną z wiekiem zmniejszoną rezerwę kwasu foliowego.

Czas trwania leczenia i sposób podawania:

Produkt Metotab podawany jest doustnie.

Całkowity czas trwania leczenia jest ustalany przez lekarza.

Można rozważyć uzupełnianie kwasu foliowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Metotab jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niewydolności wątroby (patrz także punkt 4.2),
- nadużywania alkoholu,
- niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min, patrz także punkt 4.2),
- występujących wcześniej zaburzeń składu krwi (dyskrazje), takich jak hipoplazja szpiku, leukopenia, małopłytkowość lub znacząca niedokrwistość oraz ciężkich (ostrych lub przewlekłych) zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie HIV,
- owrzodzeń jamy ustnej i rozpoznanej, czynnej choroby wrzodowej przewodu pokarmowego,
- ciąży, karmienia piersią (patrz także punkt 4.6),
- jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że lek należy przyjmować raz w tygodniu. Lekarz może wskazać określony dzień tygodnia na receptie. Pacjenci powinni być świadomi ścisłego przestrzegania częstości dawkowania - raz w tygodniu.

Pacjenci leczeni metotreksatem powinni podlegać odpowiedniej kontroli tak, aby objawy możliwych działań toksycznych lub reakcji niepożądanych mogły być wykryte i poddane ocenie z jak najmniejszym opóźnieniem. Dlatego metotreksat powinien być podawany tylko przez lekarzy, z wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków z grupy antymetabolitów, lub pod ich nadzorem. Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz powinien udzielić pacjentowi pełnej informacji dotyczącej potencjalnych zagrożeń i zalecanych środków ostrożności.

Produkt Metotab zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Zalecane badania kontrolne i środki ostrożności w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania metotreksatu po raz pierwszy lub wznowieniem stosowania po okresie przerwy:

Pełna morfologia krwi obwodowej z rozmazem i liczbą płytek, aktywność enzymów wątrobowych, bilirubiny, albumin w surowicy, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i parametry czynności nerek. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby.

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

Zwiększenie częstości badań kontrolnych należy rozważyć także w przypadku zwiększania dawki.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykrycia zmian w obrębie błon śluzowych.
2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i liczbą płytek. Zahamowanie czynności układu krwiotwórczego wywołane przez metotreksat może wystąpić nagle i po pozornie bezpiecznych dawkach. Każde znaczne zmniejszenie liczby krwinek białych lub płytek oznacza konieczność natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i zastosowania odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na obecność zakażenia. Pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki, które mogą działać toksycznie na układ krwiotwórczy (np. leflunomid) powinni być poddawani ścisłej kontroli obrazu morfologicznego krwi i liczby płytek.
3. Parametry czynnościowe wątroby: Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie objawów toksycznego działania na wątrobę. Leczenia nie należy rozpoczynać w przypadku jakichkolwiek nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby lub w biopsji przed zastosowaniem metotreksatu; jeśli nieprawidłowości takie pojawią się w trakcie stosowania leku, konieczne jest przerwanie leczenia. Zmiany te powinny ulec normalizacji w ciągu dwóch tygodni; po tym czasie leczenie można wznowić, zgodnie z decyzją lekarza. Brak jest danych dotyczących zasadności wykonywania biopsji wątroby w celu monitorowania hepatotoksyczności leczenia w chorobach reumatologicznych. U pacjentów z łuszczycą konieczność wykonania biopsji wątroby przed i w trakcie leczenia należy oceniać zgodnie z aktualną wiedzą naukową. Ocena ta ma na celu rozróżnienie pacjentów bez czynników ryzyka i pacjentów, u których występują czynniki ryzyka takie, jak nadmierne spożycie alkoholu w wywiadzie, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, przebyte choroby wątroby, dziedziczne choroby wątroby w wywiadzie, cukrzyca, otyłość i znaczące narażenie na leki hepatotoksyczne lub chemikalia w przeszłości.

Kontrola aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: Okresowe zwiększenie aktywności transaminaz do wartości dwu- lub trzykrotnie przekraczających normę było zgłaszane przez pacjentów z częstością 13-20%. W przypadku stale utrzymującego się zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia.

Z uwagi na potencjalne działanie toksyczne metotreksatu na wątrobę, w trakcie leczenia nie należy stosować dodatkowych leków hepatotoksycznych, *jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne*; należy również unikać spożywania alkoholu lub znacznie je ograniczyć (patrz punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki hepatotoksyczne (np. leflunomid) należy uważniej kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Podobnie należy postępować w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o działaniu toksycznym na układ krwiotwórczy (np. leflunomid).

4. Czynność nerek należy kontrolować za pomocą parametrów czynnościowych nerek i ogólnego badania moczu.
Ponieważ metotreksat jest wydalany głównie drogą nerkową, w przypadku niewydolności nerek można się spodziewać zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. U pacjentów, u których czynność nerek może być zaburzona (np. u pacjentów w podeszłym wieku), badania kontrolne należy przeprowadzać częściej. Dotyczy to w szczególności pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki, które wpływają na wydalanie metotreksatu, wywołują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub leki, które mogą prowadzić do zaburzeń układu krwiotwórczego. Odwodnienie może także nasilać toksyczność metotreksatu.
5. Układ oddechowy: Może występować ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z eozynofilią we krwi; opisywane były przypadki zgonów w przebiegu tego powikłania. Objawy zwykle obejmują duszność, kaszel (zwłaszcza suchy, bez odkrztuszania wydzieliny) i gorączkę; objawy te należy oceniać podczas każdej kolejnej wizyty. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc i konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym leczenie w przypadku pojawienia się uporczywego kaszlu lub duszności. U pacjentów z objawami płucnymi konieczne jest przerwanie leczenia metotreksatem i przeprowadzenie dokładnych badań (w tym zdjęcia rentgenowskiego płuc) w celu wykluczenia zakażenia. W przypadku podejrzenia choroby płuc wywołanej przez metotreksat należy zastosować kortykosteroidy; nie wolno ponownie podejmować leczenia metotreksatem. Powikłania płucne wymagają szybkiego rozpoznania i odstawienia leku. Zapalenie płuc może wystąpić po zastosowaniu dowolnej dawki.
6. Metotreksat może wpływać na skuteczność szczepień i wyniki oznaczeń immunologicznych, ponieważ oddziałuje na układ immunologiczny. Zachowanie szczególnej ostrożności jest również konieczne w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (takich, jak półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) z uwagi na możliwość ich uaktywnienia. Podczas leczenia produktem Metotab nie należy jednocześnie wykonywać szczepień żywymi szczepionkami.

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą występować chłoniaki złośliwe; w takich sytuacjach leczenie metotreksatem należy przerwać. Jeśli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, należy rozpocząć leczenie cytostatyczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol, leki o działaniu hepatotoksycznym, leki wykazujące toksyczność hematologiczną

Prawdopodobieństwo występowania działania hepatotoksycznego metotreksatu zwiększa się w przypadku regularnego spożywania alkoholu i jednoczesnego stosowania innych leków uszkadzających wątrobę (patrz punkt 4.4). Pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid) należy monitorować ze szczególną starannością. Podobnie należy postępować w przypadku stosowania leków o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. leflunomid). Częstość występowania pancytopenii i hepatotoksyczności może się zwiększać podczas stosowania leflunomidu w połączeniu z metotreksatem. Leczenie skojarzone metotreksatem i retinoidami takimi, jak acytretyna lub etretynat, zwiększa ryzyko hepatotoksyczności.

Antybiotyki doustne

Antybiotyki doustne, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania antybakteryjnego zakłócają krążenie wątrobowo-jelitowe poprzez hamowanie rozwoju jelitowej flory bakteryjnej lub blokowanie metabolizmu w komórkach bakteryjnych.

Antybiotyki

Antybiotyki takie, jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, ciprofloksacyna i cefalotyna, w pojedynczych przypadkach mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu. Prowadzi to do

zwiększenia stężeń metotreksatu w surowicy i możliwości wystąpienia działania toksycznego na układ krwiotwórczy i przewód pokarmowy.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pochodne pirazolu i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, takie jak pętlowe leki moczopędne oraz pochodne pirazolu (fenylobutazon) mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, powodując zwiększenie stężenia leku w surowicy i zwiększoną toksyczność hematologiczną. Nasilenie działania toksycznego jest również możliwe w przypadku stosowania małych dawek metotreksatu w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub salicylanami.

Leki zaburzające czynność szpiku kostnego

Podczas stosowania leków, które mogą hamować czynność szpiku kostnego (np. sulfonamidy, trimetoprim + sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina), należy brać pod uwagę ryzyko znacznych zaburzeń układu krwiotwórczego.

Leki wywołujące niedobór kwasu foliowego

Równoczesne podawanie leków wywołujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trimetoprimu z sulfametoksazolem) może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych metotreksatu. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku istniejącego wcześniej niedoboru kwasu foliowego.

Inne leki przeciwreumatyczne

Zazwyczaj nie należy obawiać się nasilenia działań niepożądanych metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwreumatycznych (np. soli złota, penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, azatiopryny, cyklosporyny).

Sulfasalazyna

Leczenie skojarzone metotreksatem i sulfasalazyną może zwiększać skuteczność metotreksatu, ale też nasilać działania niepożądane spowodowane hamowaniem syntezy kwasu foliowego przez sulfasalazynę, jednak takie niekorzystne skutki obserwowano tylko w rzadkich przypadkach w trakcie szeregu badań.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może prowadzić do wystąpienia interakcji: jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do opóźnienia wydalania metotreksatu przez nerki; jednoczesne stosowanie metotreksatu z pantoprazolem powodowało hamowanie wydalania przez nerki metabolitu metotreksatu (7-hydroksymetotreksatu); w jednym przypadku opisano towarzyszące temu bóle mięśniowe i dreszcze.

Napoje zawierające kofeinę i teofilinę

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania nadmiernej ilości napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje zawierające kofeinę, herbata).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Metotab jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). W badaniach na zwierzętach metotreksat wykazywał szkodliwy wpływ na reprodukcję, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3). Metotreksat wykazywał działanie teratogenne u ludzi; opisywano wywołane przez lek obumarcie płodu i wady wrodzone. Z danych otrzymanych z ograniczonej liczby zastosowań produktu w okresie ciąży (42) wynika zwiększenie częstości występowania (1:14) wad wrodzonych (czaszki, układu sercowo-naczyniowego, kończyn). Opisywano prawidłowy przebieg ciąży w przypadkach, gdy stosowanie metotreksatu zostało przerwane przed zapłodnieniem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Metotab konieczne jest wykluczenie ciąży. Kobiety nie mogą zachodzić w ciążę podczas leczenia metotreksatem. Dlatego podczas leczenia produktem Metotab, i do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, pacjenci w wieku rozrodczym (kobiety i mężczyźni) muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy muszą być poinformowani o ryzyku związanym z wpływem leku na reprodukcję.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia metotreksatem, powinna skonsultować się z lekarzem w sprawie ryzyka wystąpienia skutków niepożądanych u dziecka wynikających z zastosowania leku.

W wyniku stosowania produktu Metotab u ludzi opisywano zaburzenia oogenezy i spermatogenezy, oligospermie, niepłodność, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki w trakcie leczenia i po pewnym czasie od jego zakończenia.

Karmienie piersią

Metotreksat jest wydzielany do pokarmu kobiecego w stężeniach, które stwarzają zagrożenie dla niemowlęcia. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią przed zastosowaniem metotreksatu i w trakcie całego okresu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak uczucie zmęczenia i zawroty głowy. Metotreksat wywiera nieistotny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najistotniejszych działań niepożądanych należy hamowanie czynności układu krwiotwórczego i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Następujące kategorie stosowane są w klasyfikacji działań niepożądanych według częstości ich występowania:

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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zapalenie jamy ustnej, niestrawność, nudności, utrata łaknienia.

Często: Owrzodzenia jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: Zapalenie gardła, zapalenie jelit, wymioty.

Rzadko: Owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia wchłaniania.

Bardzo rzadko: Krwawe wymioty, obfite krwawienia, toksyczne rozszerzenie okrężnicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, rumień, świąd.

Niezbyt często: Fotouczulenie, wypadanie włosów, powiększenie guzków reumatycznych, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

Rzadko: Przebarwienia skóry, trądzik, podskórne wylewy krwi.

Bardzo rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka (zespół Lyella), przebarwienia paznokci, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazje.

Zaburzenia ogólne

Rzadko: Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, alergiczne zapalenie naczyń, gorączka, zapalenie spojówek, zakażenia, posocznica, pogorszenie gojenia się ran, hipogammaglobulinemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: Zawroty głowy, stany splątania, depresja, zaburzenia poznawcze.

Bardzo rzadko: Zaburzenia widzenia, ból, osłabienie mięśni lub parestezje kończyn, zmiany odczuwania smaku (smak metaliczny), drgawki, objawy oponowe, porażenie.

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: Retinopatia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Zwiększona aktywność transaminaz.

Niezbyt często: Marskość wątroby, zanik wątroby, włóknienie okołowrotne i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby.

Zaburzenia serca i naczyniowe

Rzadko: Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca, niedociśnienie, zmiany zakrzepowo-zatorowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zapalenie płuc, zapalenie śródmiąższowe płuc, często połączone z eozynofilią. Objawy wskazujące na potencjalnie ciężkie uszkodzenie tkanki płucnej (śródmiąższowe zapalenie płuc) to: suchy kaszel bez odkrztuszania wydzieliny, duszność i gorączka.

Rzadko: Włóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: Pancytopenia.

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, znaczne zahamowania czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia mikcji.

Rzadko: Niewydolność nerek. Skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Bardzo rzadko: Zmniejszenie popędu płciowego, impotencja, oligospermia, zaburzenia oogenezy, zaburzenia spermatogenezy, niepłodność, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbýt często: Bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)
Bardzo rzadko: Istnieją doniesienia o pojedynczych przypadkach chłoniaka, który w wielu przypadkach ustępował po przerwaniu leczenia metotreksatem. W niedawno przeprowadzonym badaniu nie udało się ustalić, czy leczenie metotreksatem zwiększa zapadalność na chłoniaki.

Występowanie i stopień nasilenia działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstości podawania. Ponieważ ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zastosowaniu mniejszych dawek, lekarz powinien regularnie i często kontrolować stan pacjenta.

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Działanie toksyczne metotreksatu dotyczy głównie układu krwiotwórczego.

Opisywano przypadki przedawkowania, niekiedy śmiertelne, spowodowane pomyłkowym zażywaniem doustnego metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu. W takich przypadkach najczęściej zgłaszanymi objawami były zaburzenia hematologiczne i reakcje ze strony przewodu pokarmowego.

b) Metody leczenia w przypadku przedawkowania

Swoistą odtrutką jest folinian wapnia, który neutralizuje toksyczne działania niepożądane metotreksatu.

W razie nieumyślnego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać domięśniowo lub dożylnie dawkę folinianu wapnia równą lub większą od przekroczonej dawki metotreksatu; leczenie takie należy kontynuować tak długo, aż stężenia metotreksatu w surowicy będą mniejsze niż 10^{-7} mol/l.

W razie znacznego przedawkowania może zachodzić konieczność nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Nie wykazano zwiększonego wydalania metotreksatu pod wpływem hemodializy lub dializy otrzewnowej. Opisano skuteczne usuwanie metotreksatu z organizmu za pomocą doraźnej, przerywanej hemodializy z zastosowaniem wysokoprzepływowego dializatora.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03

Lek przeciwrumatyczny przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych i postaci wielostawowych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do grupy leków cytotoksycznych określanych jako antymetabolity. Działa on poprzez kompetycyjne hamowanie aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej, hamując tym samym syntezę DNA. Nie wyjaśniono dotychczas, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego związana jest z działaniem przeciwzapalnym czy immunosupresyjnym i w jakim stopniu zwiększenie przez metotreksat stężenia adenozyiny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej wpływa na efekt terapeutyczny leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność metotreksatu jest dobra (80-100%) w małych dawkach stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy. Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia metotreksatu w surowicy uzyskuje się po upływie 1-2 godzin. Występuje bardzo znaczna zmienność między- i wewnątrzosobnicza, w szczególności po dawkowaniu wielokrotnym.

Około 50% metotreksatu występuje w postaci związanej z białkami surowicy. W wyniku dystrybucji leku w tkankach ustrojowych, duże stężenia poliglutaminianów wykrywane są szczególnie w wątrobie, nerkach i śledzionie, gdzie mogą utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy. Po zastosowaniu małych dawek, metotreksat przenika do płynów ustrojowych w minimalnych ilościach. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi średnio 6-7 godzin i cechuje się znaczną zmiennością (3-17 godzin). Okres półtrwania może być wydłużony nawet 4-krotnie u pacjentów, u których występuje dodatkowa przestrzeń dystrybucji (wysięk opłucnowy, wodobrzusze).

Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Wydalenie, głównie w postaci niezmienionej, odbywa się drogą nerkową przez filtrację kłębuszkową i czynne wydzielanie w kanalik bliższym nefronu. Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu wydala się z żółcią. Krążenie wątrobowo-jelitowe występuje w znacznym stopniu.

W przypadku niewydolności nerek wydalenie leku z organizmu jest znacznie opóźnione. Nie wiadomo, czy niewydolność wątroby wpływa na zmniejszenie wydalenia metotreksatu.

Występuje bardzo znaczna zmienność między- i wewnątrzosobnicza, w szczególności po wielokrotnym dawkowaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ metotreksatu na płodność, rozwój zarodka i płodu oraz występowanie wad wrodzonych. Metotreksat działa mutagennie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Ponieważ nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących działania rakotwórczego, a badania toksyczności przewlekłej u gryzoni dają sprzeczne wyniki, metotreksat nie może być odpowiednio zaklasyfikowany pod względem potencjalnego działania rakotwórczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z HDPE lub PP, z wieczkiem z PP, zawierająca 10, 30, 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21218, 21219, 21220

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

29.05.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.07.2015 r.