

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebetrexat, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu (21,94 mg w postaci metotreksatu disodowego).

Ten produkt leczniczy zawiera 4,13 mg/ml sodu (0,18 mmol/ml sodu).

- 1 ampułko-strzykawka z 0,375 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,625 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,75 ml roztworu zawiera 15 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 0,875 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,125 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,25 ml roztworu zawiera 25 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,375 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu.
- 1 ampułko-strzykawka z 1,5 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Klarowny, żółtawy roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych.
- Wielostawowe postaci ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania metotreksatu:
Metotreksat stosowany w leczeniu chorób reumatycznych lub chorób skóry wolno podawać tylko raz w tygodniu.
Niewłaściwe dawkowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem. Należy bardzo dokładnie zapoznać się z treścią tego rozdziału Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Ebetrexat powinien być przepisywany tylko przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu produktu leczniczego o jego właściwościach i sposobie działania.

Ebtrexat wstrzykuje się raz w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że Ebtrexat podawany jest **tylko raz w tygodniu**. Zaleca się wybór jednego dnia w tygodniu, jako „dnia podawania leku”.

Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od indywidualnego nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji na produkt leczniczy, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg.

Jednak dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowania czynności szpiku kostnego. Reakcji na leczenie można spodziewać się po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych dotyczących dożylnego podawania produktu leczniczego dzieciom i młodzieży, podawanie pozajelitowe należy ograniczyć do wstrzyknięć podskórnych i domięśniowych.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do placówek reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5 do 10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie.

Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

W razie konieczności dawkę należy zwiększać, nie przekraczając maksymalnej zalecanej tygodniowej dawki 25 mg. W kilku wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie, ale nie należy wtedy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 30 mg ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia toksyczności metotreksatu.

Zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby

Ebtrexat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	% dawki należnej do podania
>50	100%
20-50	50%
<20	Nie wolno stosować produktu leczniczego Ebtrexat

Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby, szczególnie spowodowane przez alkohol. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l), patrz punkt 4.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki leku ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek wraz z wiekiem oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.

Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego w niektórych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Czas trwania leczenia i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Roztwór do wstrzykiwań Ebetrexat można podawać domięśniowo, dożylnie lub podskórnie (dzieciom i młodzieży tylko podskórnie lub domięśniowo).

U dorosłych dożylnie podanie produktu leczniczego wykonuje się w postaci szybkiego wstrzyknięcia (bolus). Patrz także punkt 6.6.

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć.

Należy stosować wyłącznie roztwory klarowne, bez wytrąconych cząstek.

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu metotreksatu ze skórą i błoną śluzową! W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy natychmiast przemyć dużą ilością wody! Patrz punkt 6.6.

Leczenie produktem Ebetrexat reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ciężkich postaci łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Reumatoidalne zapalenie stawów

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 4-8 tygodniach. Po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Ciężkie postaci łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów

Na ogół odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 2-6 tygodniach. W zależności od obrazu klinicznego oraz zmian w wynikach badań laboratoryjnych leczenie należy kontynuować lub przerwać.

Uwaga:

Podczas zmiany z doustnego na parenteralny sposób podawania metotreksatu może być konieczne zmniejszenie jego dawki ze względu na zmienną biodostępność po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Ebetrexat jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby, jeśli stężenie bilirubiny w surowicy wynosi >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l), patrz także punkt 4.2,
- nadużywania alkoholu,

- ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min. lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl, patrz także punkty 4.2 i 4.4),
- występujących w wywiadzie chorób układu krwiotwórczego, takich jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna klinicznie niedokrwistość,
- niedoborów odporności,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie wirusem HIV,
- zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzonej czynnej choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy,
- ciąży, karmienia piersią (patrz także punkt 4.6),
- jednoczesnych szczepień żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy Ebetrexat należy stosować **raz w tygodniu**, nie codziennie.

Niewłaściwe stosowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich, potencjalnie prowadzących do śmierci działań niepożądanych. Należy poinformować o tym personel medyczny i pacjentów.

Pacjentów poddawanych leczeniu należy odpowiednio monitorować, aby można było niezwłocznie rozpoznać i ocenić możliwe objawy działania toksycznego lub reakcji niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy z wiedzą i doświadczeniem obejmującym stosowanie cytotoksycznych produktów leczniczych z grupy antymetabolitów. Ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu działań toksycznych pacjenci muszą być dokładnie poinformowani o ryzyku (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego) i o zalecanych środkach bezpieczeństwa. Należy ich poinformować o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia, a także o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).

Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znacznym nasileniem działania toksycznego, szczególnie z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Zgłaszano, że metotreksat powodował u ludzi zaburzenia płodności, oligospermie, zaburzenia cyklu miesięczkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia lub przez krótki czas po jego zakończeniu. Ponadto u ludzi metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienie i występowanie wad wrodzonych płodu. Z tego względu należy poinformować pacjentów (kobiety i mężczyzn) w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z wpływem produktu leczniczego na rozmnażanie (patrz punkt 4.6).

Mężczyznom leczonym metotreksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na to, że metotreksat może spowodować ciężkie i nieodwracalne zaburzenia spermatogenezy, mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Należy unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy przemyć dużą ilością wody.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub ponownym zastosowaniem po okresie przerwy

Pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby.

Podczas leczenia (co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, potem w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta co najmniej raz w miesiącu przez następnych sześć miesięcy, a następnie przynajmniej co trzy miesiące)

Podczas zwiększania dawki należy zawsze rozważyć częstsze badania kontrolne. Szczególnie pacjentów w podeszłym wieku należy często kontrolować w kierunku wystąpienia wczesnych objawów działania toksycznego.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.

Wywołane działaniem metotreksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie przyjmują inne leki o działaniu toksycznym na układ krwiotwórczy (np. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek krwi. Podczas długotrwałego leczenia metotreksatem należy wykonywać biopsję szpiku kostnego.

Badania czynności wątroby

Należy zwrócić szczególną uwagę na wczesne objawy działania toksycznego na wątrobę. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je natychmiast przerwać, jeśli przed rozpoczęciem lub podczas terapii metotreksatem stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby we krwi lub w materiale z biopsji. Zaburzenia takie powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni; wtedy można ponownie podjąć leczenie. Decyzja o wznowieniu leczenia należy do lekarza.

U 13%–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- lub trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy mogą wskazywać na ciężką hepatotoksyczność.

Diagnostyka enzymatyczna nie pozwala na wiarygodne prognozowanie rozwoju widocznych morfologicznie skutków działania toksycznego na wątrobę, tzn. rozpoznawalne tylko w badaniu histologicznym zwłóknienie wątroby lub (rzadziej) marskość wątroby mogą występować nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz.

W chorobach reumatoidalnych nie dowiedziono przydatności biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metotreksatu. U pacjentów z łuszczyką konieczność wykonywania biopsji wątroby przed i podczas leczenia budzi kontrowersje. Konieczne są dalsze badania pozwalające ustalić, czy seryjne badania chemiczne wątroby lub propeptydu kolagenu typu III są wystarczającym narzędziem do wykrycia toksycznego działania na wątrobę. Ocena powinna uwzględniać różnice między pacjentami bez czynników ryzyka a pacjentami z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsze nadmierne spożycie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroba wątroby w wywiadzie, obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby, cukrzyca, otyłość, wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę oraz długotrwałe leczenie metotreksatem lub stosowanie dawek skumulowanych wynoszących co najmniej 1,5 g.

Jeśli utrzymuje się wysoka aktywność enzymów wątrobowych w surowicy, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia.

Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków działających hepatotoksycznie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożywanie alkoholu (patrz punkt 4.5). Należy ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid). Dotyczy to również jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o toksycznym działaniu na układ krwiotwórczy.

3. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu.

W razie zwiększenia stężenia kreatyniny należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksatu nie należy stosować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń czynności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych. 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 wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Również odwodnienie może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu.

4. Układ oddechowy

Badanie pacjentów w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc.

Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często współistniejące z eozynofilią i czasami prowadzące do zgonu. Typowymi objawami są: duszność, kaszel (szczególnie suchy, nieproduktywny), ból w klatce piersiowej oraz gorączka – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej kolejnej wizyty. Należy poinformować pacjentów o ryzyku zapalenia płuc i pouczyć ich o konieczności skontaktowania się z lekarzem natychmiast po wystąpieniu uporczywego kaszlu lub duszności.

U pacjentów z objawami płucnymi należy odstawić metotreksat i wykonać gruntowne badania (włącznie z radiogramem klatki piersiowej), mające na celu wykluczenie zakażenia i guzów. Jeżeli podejrzewa się, że objawy choroby płuc związane są z działaniem metotreksatu, należy podjąć leczenie kortykosteroidami i nie wolno wznawiać leczenia metotreksatem.

Choroby płuc spowodowane przez stosowanie metotreksatu nie we wszystkich przypadkach całkowicie ustępowały.

Objawy płucne wymagają szybkiej diagnostyki oraz zaprzestania terapii metotreksatem. Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie tkanki płucnej (*pneumonitis*), mogą wystąpić nagle na każdym etapie leczenia, nie zawsze ustępują całkowicie i notowane były już podczas stosowania wszystkich dawek metotreksatu (włącznie z małą dawką wynoszącą 7,5 mg na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym pneumocystoza, która może prowadzić do zgonu. U pacjentów z objawami płucnymi należy brać pod uwagę takie rozpoznanie.

Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności płuc.

Szczególność ostrożności należy zachować w przypadku utajonych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynnienia choroby.

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

Podczas leczenia metotreksatem nie wolno stosować żywych szczepionek.

6. U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawniać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest wdrożenie leczenia lekami cytotoksycznymi.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), np. z wodobrzuszem lub wysiękiem opłucnowym, okres półtrwania metotreksatu w osoczu w fazie eliminacji jest wydłużony.

U pacjentów z wysiękiem do opłucnej i otrzewnej należy dokonać drenażu przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem.

Stany prowadzące do odwodnienia, takie jak wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, mogą zwiększać stężenie metotreksatu i w konsekwencji nasilić jego toksyczność. W takich przypadkach stosowanie metotreksatu należy przerwać do czasu ustąpienia objawów.

Ważne, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin od podania, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie jamy ustnej mogą być objawami toksycznego działania metotreksatu i wymagają przerwania leczenia. W przeciwnym razie może dojść do krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu perforacji jelita.

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią krwawe wymioty, czarne zabarwienie stolca lub krew w stolcu.

Preparaty witaminowe lub inne leki zawierające kwas foliowy, kwas folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszyć skuteczność metotreksatu.

7. Nie zaleca się stosowania metotreksatu u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię i oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypomnienia”).

Skórne zmiany łuszczycowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu.

Jedna dawka produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

Przed podaniem produktu leczniczego Ebetrexat należy wykluczyć ciążę. U ludzi metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienia i wady wrodzone płodu. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę w czasie stosowania, co może zaburzać płodność. Działania te są prawdopodobnie przemijające po przerwaniu leczenia. Podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Z pacjentami w wieku rozrodczym i ich partnerami należy omówić możliwe ryzyko związane z wpływem metotreksatu na rozmnażanie i udzielić odpowiednich wskazówek (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas salicylowy, zmniejszały kanalikowe wydzielanie metotreksatu, a w związku z tym nasilały jego działania toksyczne. Jednak w badaniach klinicznych, w których NLPZ i kwas salicylowy stosowano jednocześnie z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie obserwowano zwiększenia częstości działań niepożądanych. Dlatego podczas leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów małymi dawkami metotreksatu można stosować wymienione leki, jednak wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Regularne spożywanie alkoholu i stosowanie dodatkowo produktów leczniczych o działaniu toksycznym na wątrobę zwiększa prawdopodobieństwo hepatotoksycznego działania metotreksatu. Pacjentów przyjmujących podczas leczenia metotreksatem produkty lecznicze o potencjalnie szkodliwym działaniu na wątrobę i układ krwiotwórczy (tj. leflunomid, azatiopryna, sulfasalazyna i retinoidy) należy ściśle kontrolować ze względu na możliwość nasilenia działania hepatotoksycznego. Podczas leczenia produktem Ebetrexat należy unikać spożywania alkoholu.

Stosowanie dodatkowo produktów leczniczych o toksycznym działaniu na układ krwiotwórczy (np. metamizolu) zwiększa prawdopodobieństwo ciężkich działań hematotoksycznych metotreksatu.

Należy pamiętać o interakcjach farmakokinetycznych między metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszenie stężenia metotreksatu we krwi) i 5-fluorouracylem (wydłużenie $t_{1/2}$ 5-fluorouracylu).

Salicylany, fenylbutazon, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne aminofenazonu, sulfonamidy i kwas p-aminobenzoowy wypierają metotreksat z miejsc wiązania z białkami osocza, zwiększając w ten sposób jego dostępność biologiczną (pośrednie zwiększenie dawki).

Probenecyd i słabe kwasy organiczne mogą zmniejszać kanalikowe wydzielenie metotreksatu, także pośrednio zwiększając jego dawkę.

W pojedynczych przypadkach antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol oraz niewchłanialne antybiotyki o szerokim zakresie działania, mogą ograniczać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe przez niszczenie flory bakteryjnej jelit lub hamowanie aktywności metabolicznej bakterii.

W przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego leczenia substancjami, które mogą mieć niekorzystne działanie na szpik kostny (np. sulfonamidy, trimetoprym z sulfametoksazolem, chloramfenikol, pirymetamina), należy uwzględnić ryzyko znaczących zaburzeń krwiotworzenia.

Jednoczesne podawanie leków powodujących niedobór folianów (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem) może nasilać toksyczne działanie metotreksatu. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego.

Z drugiej strony, jednoczesne podawanie leków zawierających kwas folinowy lub preparatów witaminowych z kwasem foliowym lub jego pochodnymi może zmniejszać skuteczność metotreksatu.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ebetrexat i innych przeciwreumatycznych produktów leczniczych (np. soli złota, penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, azatiopryny, cyklosporyny) na ogół nie należy spodziewać się nasilenia działań toksycznych metotreksatu.

Wprawdzie leczenie skojarzone metotreksatem i sulfasalazyną może zwiększać skuteczność metotreksatu przez hamowanie syntezy kwasu foliowego pod wpływem sulfasalazyny i w ten sposób zwiększać ryzyko działań toksycznych, jednak zjawisko to obserwowano zaledwie u pojedynczych pacjentów w kilku badaniach klinicznych.

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może prowadzić do wystąpienia interakcji: jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu powodowało opóźnienie nerkowej eliminacji metotreksatu. W jednym przypadku skojarzone stosowanie metotreksatu i pantoprazolu spowodowało zahamowanie nerkowego wydalania 7-hydroksymetotreksatu, jednego z metabolitów metotreksatu, z towarzyszącymi bólami mięśni i dreszczami.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania obu leków należy monitorować stężenie teofiliny we krwi.

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania nadmiernej ilości napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów zawierających kofeinę, czarnej herbaty), ponieważ skuteczność metotreksatu może być zmniejszona na skutek możliwej interakcji metotreksatu i metyloksantyn na poziomie receptorów adenozynowych.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększać ryzyko pancytopenii. Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryn w osoczu. Dlatego skojarzone leczenie może wymagać modyfikacji dawki każdego z produktów leczniczych.

Metotreksat należy stosować ostrożnie z lekami immunomodulującymi, zwłaszcza w przypadku zabiegów ortopedycznych, gdy ryzyko zakażenia jest duże.

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.

Kolestyramina może nasilić pozanerkową eliminację metotreksatu przez zakłócenie krążenia wątrobowego.

Podczas leczenia skojarzonego z innymi cytostatykami należy uwzględnić opóźnienie wydalania metotreksatu.

Radioterapia stosowana podczas leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

Z uwagi na możliwy wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może osłabić skuteczność szczepień i powodować fałszywe wyniki badań oceniających odpowiedź immunologiczną (zabiegów immunologicznych rejestrujących reakcję immunologiczną). Podczas leczenia metotreksatem nie należy szczepić pacjenta żywymi szczepionkami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Ebetrexat podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ metotreksatu na reprodukcję, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru (patrz punkt 5.3).

Metotreksat wykazuje działanie teratogenne u ludzi. Donoszono o występowaniu obumarcia i (lub) wad wrodzonych płodów. Narażenie niewielkiej liczby kobiet w ciąży (42) na działanie metotreksatu związane było ze zwiększoną częstością (1:14) wad rozwojowych (czaszki, układu krążenia i kończyn). Jeżeli podawanie metotreksatu zostało przerwane przed zapłodnieniem, obserwowano prawidłowy przebieg ciąży.

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. Pacjenci w wieku rozrodczym (kobiety i mężczyźni) muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Ebetrexat i przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo wszystko kobieta zajdzie w ciążę w tym czasie, powinna zasięgnąć porady lekarza dotyczącej związanego z leczeniem ryzyka uszkodzenia płodu.

Ponieważ metotreksat może działać genotoksycznie, wszystkie kobiety, które planują ciążę, powinny skorzystać z poradnictwa genetycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem terapii.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka kobiecego i może działać szkodliwie na karmione niemowlę, dlatego stosowanie produktu leczniczego w okresie 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

Podczas leczenia produktem Ebetrexat mogą wystąpić objawy niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak uczucie zmęczenia i splotanie. Ebetrexat wywiera niewielki lub

umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ebetrexat zależy od dawki i częstości podawania. 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 przemijająca, jeśli zostaną wcześniej rozpoznane. 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.

Działania niepożądane w poniższej tabeli zostały przedstawione według częstości: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*					Posocznica, zakażenia oportunistyczne (mogą być śmiertelne w niektórych przypadkach), zakażenia wywołane wirusem cytomegalii. Ponadto notowano nokardiozę, histoplazmozę i kryptokokozę oraz rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej.
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*		Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia.	Niedokrwistość megaloblastyczna	Ciężkie zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość aplastyczna. Limfadenopatia, choroby limfoproliferacyj

					ne (częściowo odwracalne), eozynofilia i neutropenia. Pierwszymi objawami zagrażających życiu powikłań mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i krwotok skórny. Jeśli liczba krwinek znacząco się zmniejszy, stosowanie metotreksatu należy niezwłocznie przerwać.
Zaburzenia układu immunologicznego*			Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny		Immunosupresja, niedobór gamma-globulin we krwi, alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			Depresja	Wahania nastroju	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego *		Ból głowy, uczucie zmęczenia, senność	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, dezorientacja, napady drgawek		Ból, osłabienie mięśni lub parestezje w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty),
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia	Zapalenie spojówek, retinopatia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego, który u wielu pacjentów ustępował po		

			przerwaniu stosowania metotreksatu. W najnowszym badaniu nie ustalono związku między leczeniem metotreksatem a zwiększoną częstością chłoniaków.		
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń krwionośnych (jako objaw ciężkiej toksyczności)	Niedociśnienie tętnicze, 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		Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z wysiękiem oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem). Najczęstszymi objawami są: ogólne złe samopoczucie; suchy, drażniący kaszel; skrócenie oddechu przechodzące w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Podejrzenie wystąpienia tych powikłań wymaga natychmiastowe-	Zwłóknienie płuc	Zapalenie gardła, bezdech, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> i inne zakażenia płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Wysięk opłucnowy.

		go przerwania leczenia produktem Ebetrexat i wykluczenia zakażenia (w tym zapalenia płuc).			
Zaburzenia żołądka i jelit*	Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu produktu Ebetrexat). Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność.	Biegunka (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu produktu Ebetrexat).	Owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego.	Zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł, zespół złego wchłaniania	Krwawe wymioty, toksyczne zapalenie okrężnicy z poszerzeniem jej światła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny.		Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby (występuje często mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych); zmniejszenie stężenia albumin w surowicy.	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę	Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby. Ponadto obserwowano zapalenie wątroby wywołane przez <i>Herpes simplex</i> z niewydolnością wątroby (patrz także uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, rumień, świąd	Pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, zaburzenia gojenia się ran, powiększenie guzków reumatycznych, pólpasiec, bolesność zmian łuszczycowych (zmiany łuszczycowe mogą się zaostrzyć na	Nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne.	Ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja. Ponadto zgłaszano występowanie nokardiozy, histoplazmy i grzybicy kryptokokowej oraz rozsianego zakażenia wirusem opryszczki zwykłej. Alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie gruczołów

			skutek naświetlania promieniami UV podczas leczenia metotreksatem, patrz także punkt 4.4); ciężkie reakcje toksyczne: zapalenie naczyń, opryszczkopodobne wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).		potowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza	Złamania z przeciążenia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej pęcherza moczowego (może być z krwiomoczem), bolesne oddawanie moczu.	Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, azotemia	Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Po domięśniowym podaniu metotreksatu mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania.		Gorączka. Podskórne podanie metotreksatu było dobrze tolerowane. Obserwowano tylko lekkie reakcje skórne, a ich liczba zmniejszała się podczas trwania leczenia.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania	Zanik popędu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność, ginekomastia

Wystąpienie i nasilenie działań niepożądanych zależy od dawki i częstości podawania metotreksatu. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych nawet po zastosowaniu małych dawek, konieczne jest systematyczne monitorowanie stanu pacjentów przez lekarza w krótkich odstępach czasu.

Kiedy metotreksat podaje się drogą domięśniową, często mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie palenia) lub uszkodzenie tkanek (powstawanie jałowych ropni, uszkodzenie tkanki tłuszczowej) w miejscu wstrzyknięcia. Metotreksat podawany podskórnie jest miejscowo dobrze tolerowany. Obserwowano jedynie łagodne miejscowe reakcje skórne, ustępujące podczas terapii.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Objawy działania toksycznego metotreksatu dotyczy głównie układu krwiotwórczego oraz przewodu pokarmowego. Do objawów przedawkowania należą leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, uogólnione zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów objawy przedawkowania nie wystąpiły.

Istnieją doniesienia o zgonach w wyniku posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i niedokrwistości aplastycznej.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest specyficzną odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu.

W razie nieumyślnego przedawkowania należy w ciągu godziny podać dożylnie lub domięśniowo pierwszą dawkę folinianu wapnia równą lub większą od zastosowanej dawki metotreksatu i kontynuować leczenie folinianem dopóki stężenie metotreksatu w surowicy nie zmniejszy się poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu stosując ostrą, przerywaną hemodializę z użyciem wysokoprzepływowch dializatorów.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów lub łuszczycą zwykłą podawanie kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć działanie toksyczne metotreksatu (objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), patrz punkt 4.5. Przed zastosowaniem produktów zawierających kwas foliowy zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂, ponieważ kwas foliowy może maskować objawy niedoboru witaminy B₁₂, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; antymetabolity; analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01.

Metotreksat jest analogiem kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu i w konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym metotreksat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. Gdy metotreksat podawany jest w małych dawkach (7,5 do 80 mg/m² pc.), jego średnia biodostępność wynosi około 70%, chociaż możliwe są znaczne różnice między- i wewnątrzosobnicze (25-100%). Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są w ciągu 1-2 godzin. Po podaniu podskórnym, domięśniowym i dożylnym biodostępność metotreksatu jest podobna. Około 50% metotreksatu wiąże się z białkami osocza. W fazie dystrybucji metotreksat kumuluje się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które zalegają w tych narządach przez kilka tygodni lub miesięcy. Metotreksat podawany w małych dawkach przenika do płynów ustrojowych w minimalnych ilościach; po podaniu dużych dawek (300 mg/kg mc.) stężenia w płynach ustrojowych wynosiły od 4 do 7 µg/ml. Średni końcowy okres półtrwania wynosi 6-7 godzin i wykazuje znaczną zmienność (3-17 godzin). U pacjentów z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem lub innymi stanami zwiększającymi objętość tzw. trzeciej przestrzeni, okres półtrwania może być do 4 razy dłuższy. Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Metotreksat jest wydalany przez nerki głównie w postaci niezmienionej, drogą przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania w kanalikach proksymalnych. Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu jest wydalane z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie metotreksatu jest istotnie wydłużone. Nie wiadomo, czy eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Metotreksat przenika przez barierę łożyska u szczurów i małp.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów wykazały występowanie takich działań toksycznych, jak zmiany w obrębie układu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku i toksyczne działanie na wątrobę.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Metotreksat nie wykazywał działania rakotwórczego w długotrwałych badaniach na szczurach, myszach i chomikach. Metotreksat wywołuje mutacje genetyczne i chromosomalne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Istnieją podejrzenia, że metotreksat działa mutagennie u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Wykazano teratogenne działanie metotreksatu u czterech gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików i kotów). Badania na małpach *rhesus* wykazały brak wad rozwojowych podobnych do tych obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek*

Woda do wstrzykiwań.

* ilość wodorotlenku sodu wymagana do uzyskania metotreksatu disodowego i do uzyskania pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie badano zgodności z innymi produktami, dlatego nie wolno mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu. Patrz punkt 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ebetrexat jest dostępny w ampułko-strzykawkach z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 1,25 ml (dla objętości 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml i 0,875 ml), o pojemności 2,25 ml (dla objętości 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml i 1,375 ml) oraz o pojemności 3,0 ml (dla objętości 1,5 ml), zamkniętych korkiem z gumy bromobutyłowej, pełniącym funkcję tłoka.

Każde pudełko zawiera 1, 4, 5, 6, 12 lub 30 ampułko-strzykawek z 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml i 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań, igły jednorazowego użytku i gaziki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Obchodzenie się z produktem i utylizacja muszą być zgodne z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz z obowiązującymi przepisami. Kobiety z personelu medycznego będące w ciąży nie powinny mieć kontaktu i (lub) podawać produktu Ebetrexat.

Tylko do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16034

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

7.10.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.02.2012