

2010-12-17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trexan, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 10 mg metotreksatu - *Methotrexatum*.

Substancja pomocnicza: 36,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Żółte, wypukłe, w kształcie kapsułki, z rowkiem dzielącym i z wytłoczonym M 10 po jednej stronie, o długości 8 mm i szerokości 4,5 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.
- Ciężkie postacie łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające; oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku, gdy nie jest możliwe ustalenie dawkowania z zastosowaniem tej mocy produktu, produkt dostępny jest też w innej mocy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5–15 mg raz na tydzień. Planowaną dawkę tygodniową można również podawać w trzech dawkach podzielonych w ciągu 36 godzin. Schemat dawkowania może być stopniowo dostosowywany do osiągnięcia optymalnej reakcji pacjenta na leczenie, ale nie powinien przekraczać całkowitej dawki tygodniowej 20 mg. Następnie należy zmniejszyć dawkę do do możliwie najmniejszej skutecznej dawki produktu, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5–5,0 mg w celu wykluczenia wystąpienia niespodziewanych objawów toksyczności. Jeżeli wyniki wykonanych po tygodniu badań laboratoryjnych będą prawidłowe, można rozpocząć leczenie. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 7,5–15 mg raz na tydzień. Planowaną dawkę tygodniową można również podawać w trzech dawkach podzielonych w ciągu 24 godzin. W razie potrzeby całkowitą dawkę tygodniową można zwiększyć do 25 mg. Następnie należy ją w jak największym stopniu zmniejszyć, zależnie od reakcji terapeutycznej, którą w większości przypadków uzyskuje się w ciągu od 4 do 8 tygodni.

Pacjentów należy poinformować w pełni o ponoszonym ryzyku i lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na możliwość pojawienia się objawów hepatotoksyczności, wykonując badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i powtarzając je w odstępach od 2 do 4 miesięcy w trakcie leczenia. Celem leczenia powinno być zmniejszenie dawki do możliwie najmniejszej, z najdłuższym możliwym okresem przerwy bez leku. Stosowanie metotreksatu może pozwolić na powrót do miejscowego leczenia konwencjonalnego, do którego należy zachęcać.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Metotreksat należy stosować z bardzo dużą ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku; należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby i nerek oraz mniejszą rezerwę kwasu foliowego występującą w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Jeżeli w ogóle metotreksat zostanie podany pacjentom z istotną czynną lub przebytą chorobą wątroby, zwłaszcza spowodowaną alkoholem, należy go stosować z najwyższą ostrożnością. Jeżeli stężenie bilirubiny wynosi $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$), metotreksat jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- znaczna niewydolność wątroby,
- znaczna niewydolność nerek,
- istniejące wcześniej choroby układu krwiotwórczego, takie jak: hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość,
- nadużywanie alkoholu,
- ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia i zespół upośledzenia odporności,
- ciąża i karmienie piersią (patrz również punkt 4.6),
- nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- w trakcie leczenia nie należy szczepić pacjentów żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Metotreksat powinien być podawany przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu chemioterapii z użyciem antymetabolitów.

Jednoczesne podawanie hepatotoksycznych lub hematotoksycznych DMARD (leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, np. leflunomidu) nie jest zalecane.

Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych lub nawet śmiertelnych objawów toksyczności, pacjent musi być w pełni poinformowany o ponoszonym ryzyku i musi znajdować się pod stałą obserwacją.

Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często połączone z eozynofilią, zgłaszane były wypadki zgonów. Typowe objawy obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy kaszel bez wydzieliny) oraz gorączkę – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej wizyty kontrolnej. Należy poinformować pacjentów o ryzyku zapalenia pęcherzyków płucnych i pouczyć ich o konieczności skontaktowania się z lekarzem natychmiast po wystąpieniu ciągłego kaszlu lub duszności. U pacjentów z objawami płucnymi należy wycofać metotreksat i wykonać gruntowne badania, aby wykluczyć zakażenie. Jeśli podejrzewana choroba płuc jest spowodowana przez metotreksat, należy podjąć leczenie kortykosteroidami i nie wolno wznawiać leczenia metotreksatem.

Zgłaszane były przypadki zgonów związane ze stosowaniem metotreksatu w leczeniu łuszczycy.

W leczeniu łuszczycy stosowanie metotreksatu należy ograniczyć do ciężkich, opornych na leczenie, powodujących niepełnosprawność przypadków choroby, która nie reaguje na inne rodzaje leczenia, jednak wyłącznie wtedy, gdy rozpoznanie zostało potwierdzone na podstawie biopsji i (lub) konsultacji dermatologicznej.

Pacjenta należy jasno poinformować, że w ramach leczenia łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów lek podaje się w większości przypadków raz na tydzień i nieprawidłowe podawanie leku raz na dobę może doprowadzić do wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych.

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wykonać morfologię krwi pełnej. Leczenie należy natychmiast przerwać w przypadku znacznego obniżenia liczby leukocytów lub trombocytów. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie zakażenia.

Metotreksat może wykazywać działanie hepatotoksyczne, szczególnie w dużych dawkach lub w trakcie długotrwałego leczenia. Zgłaszano przypadki zaniku, martwicy, marskości, zmian tłuszczowych i zwłóknienia okołowrotnego wątroby. Ponieważ zmiany mogą występować bez uprzednich objawów toksyczności ze strony przewodu pokarmowego lub hematologicznej, konieczne jest określenie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i jej regularne monitorowanie w trakcie całego okresu leczenia.

Badania czynności wątroby: szczególną uwagę należy poświęcić wystąpieniu uszkodzenia wątroby. Należy przerwać lub nie rozpoczynać leczenia metotreksatem, jeżeli wystąpi (lub rozwinie się podczas leczenia) jakakolwiek nieprawidłowość w badaniach czynnościowych wątroby lub w obrazie biopsyjnym wątroby. Nieprawidłowości takie powinny ulec normalizacji w ciągu dwóch tygodni, po których można ponownie podjąć leczenie. Decyzja należy do lekarza.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: donoszono o przemijającym zwiększeniu aktywności aminotransferaz do dwu- trzykrotnego przekroczenia górnej granicy normy u pacjentów w 13 - 20% przypadków. W razie stałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych działających hepatotoksycznie chyba, że istnieje wyraźna konieczność. Należy zaniechać lub ograniczyć spożywanie alkoholu (patrz punkt 4.5). Należy dokładnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów równocześnie przyjmujących inne hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid). Jest to również konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania hematotoksycznych produktów leczniczych (np. leflunomidu).

Nie ma dowodów, które przemawiałyby za koniecznością stosowania biopsji wątroby w ramach monitorowania toksyczności wątrobowej w przypadku stosowania leku we wskazaniach reumatologicznych. Podczas długotrwałego stosowania metotreksatu z uwagi na jego hepatotoksyczność należy ocenić konieczność biopsji wątroby.

Okazało się przydatne rozróżnianie pacjentów ze zwykłym i ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka.

Zgodnie z aktualnym standardem wiedzy medycznej, biopsja wątroby nie jest konieczna przed podaniem skumulowanej dawki 1,0-1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka.

Czynniki ryzyka stanowią przede wszystkim:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie,
- utrzymujące się podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych,
- hepatopatie, m.in. przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, w wywiadzie,
- czynniki ryzyka, m.in. dziedziczna hepatopatia, w wywiadzie rodzinnym,

i dodatkowo (o potencjalnie mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca,
- otyłość,
- stosowanie hepatotoksycznych leków lub substancji chemicznych w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie biopsji wątroby u tych pacjentów w trakcie lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia metotreksatem. Ponieważ niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, pierwszą biopsję można wykonać po upływie pewnego czasu od tej początkowej fazy. Należy ją wykonać, gdy można założyć, że leczenie będzie prowadzone przez dłuższy czas.

Zalecane jest powtórzenie biopsji wątroby po podaniu skumulowanej dawki 1,0-1,5 g.

W następujących przypadkach biopsja wątroby nie jest konieczna:

- pacjenci w podeszłym wieku,
- pacjenci z ostrą chorobą,
- pacjenci z przeciwwskazaniem do wykonania biopsji wątroby (np. niestabilność czynności serca, odchylenia od normy parametrów krzepnięcia krwi),
- pacjenci z krótką oczekiwaną długością życia.

Częstsze badania kontrolne mogą być niezbędne:

- podczas początkowej fazy leczenia,
- po zwiększeniu dawki,
- w trakcie epizodów większego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (np. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podanie dodatkowych dawek lub zwiększenie dawek jednocześnie podawanych leków, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Wykazano, że metotreksat jest teratogeny; powodował obumieranie płodów i (lub) wady wrodzone. Dlatego nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że istnieją dowody medyczne na to, że korzyści z jego zastosowania mogą przeważać nad branymi pod uwagę zagrożeniami. Pacjentki ciężarne z łuszczycą nie mogą otrzymywać metotreksatu (patrz punkt 4.6).

Czynność nerek należy kontrolować przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność, jeśli zostanie wykryte istotne zaburzenie czynności nerek. Należy zmniejszyć dawkę metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Duże dawki mogą powodować wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Jako środek zapobiegawczy zaleca się znaczne nawadnianie pacjenta i alkalinizację moczu do pH 6,5 – 7,0, poprzez doustne lub dożylnie podanie dwuwęglanu sodu (5 x tabletki po 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki. Jego zastosowanie u osoby z niewydolnością nerek może doprowadzić do kumulacji toksycznych ilości w organizmie lub nawet do dodatkowego uszkodzenia nerek.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie jamy ustnej są częstymi działaniami toksycznymi leku, które wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu perforacji jelit.

Metotreksat wpływa na gametogenezę w okresie jego podawania i może doprowadzić do zmniejszenia płodności, które uważa się za odwracalne z chwilą przerwania leczenia.

Metotreksat wywiera w pewnym stopniu działanie immunosupresyjne i może dojść do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej na równocześnie wykonywane szczepienia. Nie należy wykonywać jednoczesnych szczepień z użyciem żywych szczepionek.

Należy wziąć pod uwagę immunosupresyjne działanie metotreksatu, gdy ważne lub niezbędne są reakcje immunologiczne pacjentów. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np.: półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość ponownego uczynnienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem zaleca się wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy zdrenować płyn z wysięku do opłucnej i z wodobrzusza.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zgony, gdy metotreksat podawano jednocześnie (zazwyczaj w dużych dawkach) z niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów można kontynuować leczenie kwasem acetylosalicylowym i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), a także steroidami w małych dawkach. Należy jednak uwzględnić fakt, że jednoczesne podawanie NLPZ i metotreksatu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem toksyczności. Dawkę steroidów można stopniowo zredukować u pacjentów, u których uzyskuje się odpowiedź terapeutyczną na leczenie metotreksatem.

Nie badano kompleksowo interakcji pomiędzy metotreksatem a innymi lekami przeciwreumatycznymi, takimi jak związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub inne leki cytotoksyczne, przy czym ich jednoczesne podawanie może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Tak jak uprzednio, można kontynuować odpoczynek i fizykoterapię.

Opisywano, że jednoczesne podawanie antagonistów kwasu foliowego, takich jak trimetoprim/sulfametoksazol, powodowało w rzadkich przypadkach występowanie ostrej megaloblastycznej pancytopenii.

Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności metotreksatu, pacjenci mogą wymagać podania kwasu foliowego.

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem metotreksatu po okresie przerwy należy ocenić czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego poprzez zebranie wywiadu oraz wykonanie badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.

Może również dojść do zwiększenia toksyczności ogólnej metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z wodobrzuszem, lub innego rodzaju wysiękami, ze względu na wydłużenie okresu półtrwania leku w surowicy.

U chorych otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą rozwijać się złośliwe chłoniaki – w takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, wymaga rozpoczęcia terapii cytostatykami.

Istnieją doniesienia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania oraz braku miesiączkowania u osób podczas trwania terapii i przez pewien okres po jej zakończeniu. Co więcej, metotreksat wykazuje embriotoksyczność oraz powoduje poronienia i wady wrodzone u płodów ludzkich. Dlatego z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić potencjalne ryzyko niekorzystnego wpływu leku na reprodukcję (patrz punkt 4.6).

Pacjenci poddawani leczeniu metotreksatem powinni zostać poddani odpowiedniej obserwacji, która pozwoli na wykrycie objawów podmiotowych lub przedmiotowych możliwych działań toksycznych leku lub działań niepożądanych i dokonanie ich jak najszybszej oceny. Do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w chemioterapii bezwzględnie konieczne jest wykonywanie badań hematologicznych przed podjęciem leczenia, a następnie okresowo, ze względu na częste zahamowanie hematopoezy przez lek. Działanie to może wystąpić bez ostrzeżenia podczas stosowania u pacjenta pozornie bezpiecznej dawki, przy czym każde znaczne obniżenie liczby krwinek wskazuje

na konieczność natychmiastowego przerwania stosowania leku i zastosowania właściwego leczenia.

Zasadniczo zaleca się wykonywanie następujących badań laboratoryjnych w ramach niezbędnej oceny klinicznej i właściwego monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia metotreksatem lub otrzymujących metotreksat: morfologia krwi pełnej; haematokryt; badanie ogólne moczu; badania czynnościowe nerek; badania czynnościowe wątroby i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Celem tych badań jest rozpoznanie wszelkich istniejących zaburzeń czynności narządów lub układów narządowych. Należy je wykonać przed rozpoczęciem, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Metotreksat wiąże się po wchłonięciu częściowo z albuminami surowicy, przy czym może dochodzić do zwiększenia jego toksyczności z powodu wypierania go z tych wiązań przez pewne leki, takie jak salicylany, sulfonamidy, fenytoina i niektóre leki przeciwbakteryjne, w tym tetracyklina, chloramfenikol oraz kwas p-aminobenzoowy. Leków tych, zwłaszcza salicylanów i sulfonamidów, niezależnie od tego, czy należą do grupy leków przeciwbakteryjnych, przeciwcukrzycowych, czy moczopędnych, nie należy podawać jednocześnie z metotreksatem, aż nie zostanie ustalone znaczenie tych zmian.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą zmniejszać skuteczność leczenia metotreksatem.

Metotreksat należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z zakażeniami, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wyniszczonych oraz bardzo młodych i w podeszłym wieku. W przypadku stwierdzenia głębokiej leukopenii w trakcie leczenia, może wystąpić zakażenie bakteryjne lub może istnieć zagrożenie wystąpieniem takiego zakażenia. Na ogół jest wskazane przerwanie stosowania leku i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii. W przypadku ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego może być niezbędne przetoczenie krwi lub masy płytkowej.

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po wchłonięciu metotreksat wiąże się częściowo z albuminami surowicy. Stopień tego związania jest zmniejszany przez niektóre substancje lecznicze (np. salicylany, sulfonamidy i fenytoinę). W przypadkach jednoczesnego podawania tych leków może dojść do zwiększenia toksyczności metotreksatu. Ponieważ probenecyd i słabe kwasy organiczne, takie jak „pętlowe leki moczopędne”, a także pirazole zmniejszają wydalanie kanalikowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tych substancji leczniczych równocześnie z metotreksatem.

Penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu i mogą wystąpić hematologiczne i żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności po zastosowaniu ich z metotreksatem w dużych i w małych dawkach.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania, mogą zmniejszać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub mogą zaburzać jelitowo-wątrobowe krążenie metotreksatu, ze względu na hamowanie rozwoju fauny jelitowej i metabolizmu metotreksatu przez bakterie.

Należy unikać jednoczesnego podawania z metotreksatem innych potencjalnie nefro- i hepatotoksycznych substancji (np. sulfasalazyny, leflunomidu i alkoholu). Szczególną ostrożność należy zachować podczas obserwacji pacjentów leczonych metotreksatem w skojarzeniu z azatiopryną lub retinoidami.

Podczas jednoczesnego stosowania leflunomidu z metotreksatem może istnieć zwiększone ryzyko pancytopenii.

Po zastosowaniu metotreksatu w dużej dawce w skojarzeniu z potencjalnie nefrotoksycznym lekiem stosowanym w chemioterapii (np. cisplatyną) może dojść do nasilenia nefrotoksyczności.

Nie należy podawać NLPZ przed stosowaniem lub równocześnie ze stosowaniem metotreksatu w dużej dawce. Stwierdzano, że jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i metotreksatu w dużej dawce prowadzi do zwiększenia i przedłużenia utrzymywania się stężenia tego ostatniego w surowicy oraz do zwiększenia toksycznego wpływu leku na przewód pokarmowy i układ krwiotwórczy. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem mniejszych dawek metotreksatu stwierdzono, że leki te prowadzą do obniżenia wydalania kanalikowego metotreksatu i być może do zwiększenia jego toksyczności. Mimo tego pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów byli często leczeni NLPZ równocześnie z metotreksatem, bez jakichkolwiek problemów. Należy jednak zauważyć, że dawki metotreksatu stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (7,5 - 15 mg/tydzień) są nieco mniejsze niż stosowane w leczeniu łuszczycy, a stosowanie większych dawek może się wiązać z niespodziewaną toksycznością.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą wywoływać zmianę reakcji terapeutycznej na metotreksat.

Donoszono, że w rzadkich przypadkach stosowanie trimetoprymu/sulfametoksazolu prowadzi do nasilenia zahamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych metotreksatem, prawdopodobnie ze względu na nasilenie działania antagonistycznego w stosunku do folianów.

Podczas równoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i obniżenie stężenia folianów.

Istnieją dowody na to, że jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu prowadzi do wydłużenia eliminacji metotreksatu przez nerki. Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może wywołać interakcje.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny po równoczesnym stosowaniu z metotreksatem.

Metotreksat zwiększa stężenia w osoczu merkaptopuryny. Jednoczesne stosowanie metotreksatu i merkaptopuryny może w związku z tym powodować konieczność korekty dawkowania.

Szczepienie z użyciem żywych szczepionek pacjentów otrzymujących leki chemioterapeutyczne może prowadzić do ciężkich, śmiertelnych zakażeń. Nie należy wykonywać jednoczesnych szczepień z użyciem żywych szczepionek.

Ryzyko zaostrzenia drgawek związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny lub ryzyko pogłębienia toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Cyklosporyna może nasilać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji po równoczesnym zastosowaniu tego leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane podczas ciąży (patrz punkt 4.3), ponieważ wykazuje on działanie teratogenne u ludzi (wady rozwojowe czaszki, układu krążenia i kończyn) i u kilku

gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3).

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę poprzez zastosowanie właściwych środków, np. wykonanie próby ciążowej.

Kobietom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia i przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia metotreksatem, w związku z czym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia kobieta powinna zasięgnąć porady lekarskiej dotyczącej ryzyka wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych u dziecka.

Ponieważ metotreksat może być genotoksyczny, kobietom, które chcą zajść w ciążę, zaleca się zasięgnięcie porady ośrodka poradnictwa genetycznego, w miarę możliwości jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Laktacja

Ponieważ metotreksat przenika do mleka matki i może powodować wystąpienie objawów toksyczności u niemowląt karmionych piersią, leczenie jest przeciwwskazane w trakcie laktacji (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii.

Płodność mężczyzn

Metotreksat może być genotoksyczny. Dlatego mężczyznom otrzymującym ten lek zaleca się, aby nie doprowadzili do ciąży u swojej partnerki w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponieważ leczenie metotreksatem może prowadzić do ciężkich i być może nieodwracalnych zaburzeń spermatogenezy, mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości zachowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujący metotreksat powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia niekorzystnego wpływu leku na reprodukcję. Kobiety w wieku rozrodczym należy w pełni poinformować o możliwych zagrożeniach u płodu, gdyby zaszły w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem.

Istnieją doniesienia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń oogenezy lub spermatogenezy, przemijającej oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i bezpłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia metotreksatem mogą wystąpić zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie i zawroty głowy, które mogą wywrzeć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na ogół częstość występowania i nasilenie reakcji niepożądanych zależą od wielkości dawki, częstości dawkowania, sposobu podawania i okresu wywierania przez lek wpływu na organizm.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę leku, przerwać leczenie i wdrożyć niezbędne postępowanie zaradcze, np. rozpocząć podawanie folinianu wapnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi metotreksatu są zahamowanie czynności szpiku kostnego i uszkodzenie śluzówek objawiające się wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, leukopenią, nudnościami i innymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Te działania niepożądane są na ogół

odwracalne i ustępują w ciągu około dwóch tygodni po zmniejszeniu pojedynczej dawki metotreksatu lub po zwiększeniu odstępu pomiędzy poszczególnymi dawkami i (lub) zastosowaniu folinianu wapnia. Do innych często występujących działań niepożądanych należą np. złe samopoczucie, nadmierne zmęczenie, dreszcze i gorączka, zawroty głowy i zmniejszona odporność na zakażenia.

Metotreksat wywołuje działania niepożądane w większości po stosowaniu dużych i często powtarzanych dawek, np. w ramach leczenia chorób nowotworowych. Poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane metotreksatu według poszczególnych układów narządowych.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono w następujących przedziałach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($>1/100$ i $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ i $<1/100$), rzadko ($>1/10000$ i $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne	Półpasiec Posocznica	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Chłoniak ¹		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Małopłytkowość Niedokrwistość		Hipogammaglobulinemia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje typu anafilaktycznego		
Zaburzenia endokrynologiczne			Cukrzyca	
Zaburzenia psychiczne			Depresja Splątanie	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy Zmęczenie		Niedowład połowiczny	Podrażnienie Dyzartria Afazja Letarg
Zaburzenia oka				Zapalenie n spojówek Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca				Wysięk w osierdziu Zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe		Krwawienie z nosa	Niedociśnienie Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie pęcherzyków płucnych Śródmiąższowe zapalenie płuc (może być śmiertelne) Włóknienie śródmiąższowe	Duszność Zapalenie gardła ²	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> Przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ³	Zapalenie jamy ustnej Anoreksja Nudności Wymioty Biegunka		Zapalenie dziąseł Zapalenie gardła Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie jelit	Wymioty krwawe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższenie aktywności aminotransferaz		Hepatotoksyczność Włóknienie wokół żyły wrotnej Marskość wątroby Ostre zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka rumieniowa Łysienie	Świąd Zespół Stevensa- Johnsona Toksyczna nekroliza naskórkowa	Nadwrażliwość na światło Trądzik Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczykowej Owrzodzenie skóry	Teleangiektazje Czyraczność Wylewy podskórne
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Bóle stawowe Bóle mięśniowe Nasilenie występowania guzków reumatycznych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek Nefropatia		Dyzuria Azotemia Zapalenie pęcherza moczowego Krwimocz
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Owrzodzenie pochwy	Oslabienie popędu płciowego Impotencja Zaburzenia miesiączkowania	Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników Przemijająca oligospermia, bezpłodność Krwawienie z pochwy Ginekomastia

¹ może być odwracalny (patrz 4.4).

² patrz punkt 4.4.

³ Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania.

Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i biegunka wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelit i śmiertelnej perforacji jelit.

Zgłaszano również następujące działania niepożądane, których częstość występowania jest jednak nieznana: pancytopenia, posocznica prowadząca do zgonu, poronienie, uszkodzenia płodu,

zwiększenie ryzyka wystąpienia objawów toksyczności (martwicy tkanek miękkich, martwicy kości) w trakcie radioterapii, eozynofilia, zapalenie pęcherzyków płucnych.

Może dojść do pogorszenia zmian łuszczykowych wskutek równoczesnego narażenia na działanie metotreksatu i promieniowania ultrafioletowego.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność metotreksatu wpływa przede wszystkim na narządy krwiotwórcze. Folinian wapnia skutecznie neutralizuje bezpośredni toksyczny wpływ metotreksatu na hematopoezę. W ciągu jednej godziny po podaniu metotreksatu należy rozpocząć pozajelitowe podawanie folinianu wapnia. Dawka folinianu wapnia powinna być co najmniej tak samo duża, jak dawka metotreksatu otrzymana przez pacjenta.

Znaczne przedawkowanie wymaga nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Stwierdzono, że hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację metotreksatu. Uzyskano natomiast skuteczny klirens metotreksatu w badaniu, w którym zastosowano przerywaną hemodializę z użyciem dializatora wysokoprzepływowego. Dla ustalenia dawki folinianu wapnia i czasu trwania leczenia istotne znaczenie ma obserwacja zmian stężenia metotreksatu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03.

Metotreksat (4-amino-10-metylo kwas foliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkankowych. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

Folinian wapnia jest solą kwasu folinowego stosowaną do ochrony prawidłowych komórek przed działaniami toksycznymi metotreksatu. Folinian wapnia przedostaje się do komórek w swoistym mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folanów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że działanie doustnie podawanego metotreksatu zależy od wielkości dawki. Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu 30 mg/m² lub mniejsze są szybko i całkowicie wchłaniane. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest wysoka (80–100%) przy dawkach 30 mg/m² lub mniejszych. Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się przy dawkach większych niż 30 mg/m². Wchłanianie dawek przekraczających 80 mg/m² nie jest całkowite.

Okolo połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Eliminacja następuje w trzech fazach. Wydalanie następuje głównie przez nerki. Okolo 41% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych

sześciu godzin, a 90% w ciągu 24 godzin. Niewielka część dawki jest wydalana z żółcią w tzw. krążeniu jelitowo - wątrobowym.

Okres połowicznej eliminacji wynosi około 3–10 godzin po podaniu małej dawki i 8–15 godzin po podaniu dużej dawki. Stężenie metotreksatu w surowicy i tkankach może szybko wzrosnąć w przypadku, gdy zaburzona jest czynność nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne leku w postaci zmian w obrębie przewodu pokarmowego, zahamowania czynności szpiku i hepatotoksyczności. Badania na zwierzętach wykazały, że metotreksat obniża płodność oraz jest embrio- i fetotoksyczny. Zidentyfikowano działania teratogenne u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małp *Rhesus* nie stwierdzono występowania wad wrodzonych. Metotreksat działa mutagennie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące o tym, że lek ten powoduje aberracje chromosomowe w komórkach zwierzęcych i w ludzkich komórkach szpiku kostnego, jednak nie ustalono, na ile wyniki te są istotne klinicznie. Badania rakotwórczości na gryzoniach nie wskazują na zwiększenie częstości występowania guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, ziemniaczana
Polisorbat 80
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać pojemnik w tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik HDPE z nakrętką z HDPE. Wielkości opakowań: 10, 16, 20, 24, 25, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

Pozwolenie nr: 15910

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

03.09.2009 r.

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

2010-12-17