

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2008 -10- 24

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TREXAN, 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna (42,0 mg w tabletkce).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Żółte, okrągłe, wypukłe, niepowlekane, oznakowane M 2.5 z jednej strony, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Łuszczyca.
- Chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości.
- Ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci. Ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci oponowych białaczek i chłoniaków. Chłoniak niezajrzynowy, chłoniak histiocytowy i limfocytowy. Chłoniak Burkitta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Łuszczyca

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5–5,0 mg, aby nie dopuścić do niespodziewanych działań toksycznych. 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 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.

Stwierdzono, że uzupełnianie kwasu foliowego lub folinowego (w dawce 1–5 mg/dobę) prowadzi do zmniejszenia działań niepożądanych metotreksatu w leczeniu łuszczycy bez utraty skuteczności terapeutycznej.

Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych

Dawki pojedyncze nie większe niż 30 mg/m², w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego.

4.3 Przeciwwskazania

- znaczna niewydolność wątroby,
- znaczna niewydolność nerek,
- wcześniejsze choroby układu krwiotwórczego, takie jak: hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość,
- nadużywanie alkoholu,
- poważne 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 należy unikać szczepienia pacjentów z użyciem żywych szczepionek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

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

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.

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.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy wyleczyć wszelkie infekcje.

Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często połączone z eozynofilią, zgłaszane były zgony. Typowe objawy obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy kaszel bez wydzieliny) oraz gorączkę – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej kolejnej wizyty. 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 wyraźnie poinformować, że w ramach leczenia łuszczycy lek podaje się w większości przypadków raz na tydzień i nieprawidłowe podawanie leku raz na dobę może doprowadzić do ciężkich reakcji toksycznych.

Metotreksat może wykazywać działanie hepatoksyczne, 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 wcześniejszych objawów toksyczności ze strony przewodu pokarmowego lub hematologicznej, konieczne jest ocenienie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i jej regularne monitorowanie w trakcie całego okresu leczenia. Należy przerwać leczenie metotreksatem (lub nie należy rozpoczynać takiego leczenia), jeżeli wystąpi jakakolwiek nieprawidłowość w badaniach czynnościowych wątroby lub

w obrazie biopsyjnym wątroby. Nieprawidłowości takie powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni, po których można ponownie podjąć leczenie, o czym zadecyduje lekarz. Szczególną uwagę należy poświęcić wcześniejszym uszkodzeniom wątroby lub jej niewydolności. 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).

Czynność nerek należy kontrolować przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy zachować ostrożność, jeśli zostanie wykryte istotne zaburzenie czynności nerek. Duże dawki mogą powodować wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Aby temu zapobiec zaleca się intensywne nawadnianie pacjenta i alkalizację moczu do pH 6,5–7,0, przez 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 związku w organizmie lub nawet do dodatkowego uszkodzenia nerek.

Biegunka i wrzodowe 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.

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

Metotreksat wpływa na gametogenezę i może doprowadzić do zmniejszenia płodności, co uważa się za odwracalne z chwilą przerwania leczenia. Pacjentkom leczonym metotreksatem należy zalecić stosowanie niezawodnej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez około sześć miesięcy po jego zakończeniu. Pacjenci oraz ich partnerzy powinni zostać o tym poinformowani.

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, szczególnie gdy u pacjenta ważne lub niezbędne są reakcje immunologiczne.

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

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

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

Środki ostrożności

W związku z dużym potencjałem toksyczności metotreksatu w zwykłe zalecanych dawkach, lek powinien być zalecany przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu chemioterapii z użyciem antymetabolitów u pacjentów, którzy będą podlegać ich stałemu nadzorowi. Lekarz powinien znać charakterystykę leku i jego kliniczne zastosowanie.

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

Może 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, wymagana jest terapia cytostatykami.

Rakotwórczość, mutagenność i wpływ na rozmnażanie: Badania rakotwórczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały rakotwórczego potencjału metotreksatu. Lek ten powoduje jednak aberracje chromosomowe w komórkach zwierzęcych i w ludzkich komórkach szpiku kostnego; objawy te są przejściowe i odwracalne. Brak wystarczających dowodów na częstsze występowanie guzów u pacjentów leczonych metotreksatem.

Istnieją doniesienia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania oraz braku miesiączkowania u osób podczas trwania terapii i przez pewien czas 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 rozród (patrz punkt 4.6).

Pacjenci leczeni metotreksatem powinni pozostawać pod obserwacją, która pozwoli wykryć objawy podmiotowe lub przedmiotowe możliwych działań toksycznych leku lub działań niepożądanych i dokonać 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 podawania leku i zastosowania właściwego leczenia.

Zasadniczo zaleca się wykonywanie w ramach niezbędnej oceny klinicznej i właściwego monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia metotreksatem lub otrzymujących metotreksat następujących badań laboratoryjnych: 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. Badania należy wykonać przed rozpoczęciem, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Należy rozważyć wykonanie biopsji wątroby po podaniu łącznej dawki >1,5 g, jeśli podejrzewa się zaburzenie czynności wątroby.

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. Stwierdzając znaczną leukopenię w trakcie leczenia, można spodziewać się wystąpienia zakażenia bakteryjnego lub zagrożenia takim zakażeniem. 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.

W każdym przypadku, w którym metotreksat jest brany pod uwagę w chemioterapii, lekarz musi ocenić potrzebę i przydatność użycia leku w stosunku do ryzyka związanego z objawami jego toksyczności lub działaniami niepożądanymi. Większość takich działań niepożądanych jest odwracalna w przypadku wczesnego wykrycia. Gdy wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkowanie leku lub odstawić lek i podjąć odpowiednie działania zaradcze. Ponowne wprowadzenie leczenia metotreksatem wymaga uważnego rozważenia potrzeby dalszego stosowania leku i czujności w związku z możliwością nawrotu toksyczności.

Metotreksat podany w skojarzeniu z radioterapią może powodować zwiększone ryzyko martwicy tkanek miękkich i kości.

Tabletki Trexan zawierają laktozę jednowodną (tabletki 2,5 mg zawierają jej 42 mg, patrz punkt 2). Z tego względu leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami typu nietolerancji galaktozy lub zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy. Ponieważ u pacjentów z nietolerancją laktozy wrażliwość na laktozę jest zmienna, mogą się u nich pojawić zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z przyjęciem tego cukru.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Po wchłonięciu metotreksat wiąże się z albuminami surowicy. Niektóre substancje lecznicze (np. salicylany, diuretyki, sulfonamidy, fenytoina i niektóre antybiotyki, takie jak penicyliny, tetracykliny, chloramfenikol, ciprofloksacyna i cefalotyna) mogą go wypierać z tych wiązań. W przypadkach jednoczesnego podawania tych leków może dojść do zwiększenia toksyczności metotreksatu.

Ponieważ probenecyd i słabe kwasy organiczne, takie jak pętłowe leki moczopędne, a także pirazole, zmniejszają wydalanie kanalikowe, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania tych substancji leczniczych równocześnie z metotreksatem.

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.

Preparaty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą zmieniać reakcję terapeutyczną na metotreksat.

Opisywano, że jednoczesne podawanie antagonistów kwasu foliowego, takich jak trimetoprim/sulfametoksazol, powodowało w rzadkich przypadkach ostrą megaloblastyczną pancytopenię.

Zgłaszano przypadki zgonów związane ze stosowaniem metotreksatu. Ciężkie działania niepożądane, w tym zgony, stwierdzano, gdy metotreksat podawano jednocześnie (zazwyczaj w dużych dawkach) z niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Nie należy podawać NLPZ i salicylanów przed stosowaniem lub równocześnie z metotreksatem w dużej dawce. Stwierdzano, że jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i dużych dawek metotreksatu zwiększa jego stężenie i przedłuża utrzymywanie się w surowicy oraz zwiększa toksyczny wpływ 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. Jednakże, u pacjentów stosujących stale NLPZ i odpowiednio dobrane dawki metotreksatu nie obserwowano takich problemów.

Transport kanalikowy nerek jest również zmniejszony przez probenecyd i penicyliny; stosowanie tych leków z metotreksatem powinno być szczególnie monitorowane.

Istnieją dowody, 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 toksyczne interakcje.

Donoszono, że stosowanie trimetoprymu/sulfametoksazolu nasila zahamowanie czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych metotreksatem. Należy unikać równoczesnego stosowania.

Metotreksat wywołuje zapalenie jamy ustnej, a inne objawy toksyczne mogą się nasilić po zastosowaniu podtlenku azotu.

Zgłaszano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby po zastosowaniu metotreksatu i metabolitów acitretyny, etretinatu. Należy unikać stosowania acitretyny z metotreksatem.

Penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu i mogą wystąpić hematologiczne i żółdkowo-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 zakresie działania, mogą zmniejszać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub zaburzać jelitowo-wątrobowe krążenie metotreksatu, ze względu na hamowanie rozwoju fauny jelitowej i metabolizmu metotreksatu przez bakterie.

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 wymagać 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.

Istnieje 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 zwiększać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferaacji po równoczesnym zastosowaniu tego leku.

4.6 Ciąża i laktacja

Ponieważ stwierdzono, że metotreksat powoduje śmierć i zniekształcenia płodu, produktu nie wolno stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny używać metotreksatu dopóki ciąża nie zostanie wykluczona. Leczenie metotreksatem powinno rozpocząć się zaraz po miesiączce. Pacjentom leczonym metotreksatem należy zalecić stosowanie niezawodnej antykoncepcji (dotyczy to kobiet i mężczyzn) w trakcie leczenia i przez około sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Zarówno mężczyźni jak i kobiety stosujący metotreksat powinni zostać poinformowani o ryzyku działań niepożądanych wpływającym na rozmnażanie. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o zagrożeniach dla płodu w razie zajścia w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem. W przypadku chemioterapii nowotworowej metotreksatu nie wolno stosować u pacjentek w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym, które mogą być w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

Metotreksat przenika do mleka matki i może wywoływać objawy toksyczności u niemowląt karmionych piersią, dlatego leczenie tym lekiem jest przeciwwskazane w trakcie laktacji (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, 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: zapalenie naczyń, podrażnienie oczu, utrata libido / impotencja, 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: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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		Chłoniak ¹		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Malopłytkowość Niedokrwistość		Hipogammaglobulinemia
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje typu anafilaktycznego immunosupresja		
Zaburzenia endokrynologiczne			Cukrzyca	
Zaburzenia psychiczne			Depresja Splątanie	
Zaburzenia	Ból głowy		Niedowład	Rozdrażnienie

układu nerwowego	Zawroty głowy Zmęczenie		połowiczy	Dyzartria Afazja Letarg
Zaburzenia oka				Zapalenie 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	Zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis carinii Przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc Zapalenie opłucnej Suchy kaszel
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe ²	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 transaminaz		Hepatotoksyczność Włóknienie wokół żyły wrotnej Marskość wątroby Ostre zapalenie wątroby	Stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka rumieniowa Lysienie	Świąd Zespół Stevensa- Johnsona Toksyčna nekroliza naskórkowa	Nadwrażliwość na światło Trądzik Depigmentacja Pokrzywka Rumień wielopostaciowy Bolesne uszkodzenie zmiany łuszczykowej Owrzodzenie skóry	Teleangiektazja Czyraczność Wylewy podskórne
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza Bóle stawowe Bóle mięśniowe Nasilenie występowania guzków reumatycznych	
Zaburzenia nerek i dróg		Niewydolność nerek		Objawy dyzuryczne Azotemia

moczowych		Nefropatia		Zapalenie pęcherza moczowego Krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Owzrodenie 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 Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania. Wrzodowe 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 reakcji toksycznych (martwicy tkanek miękkich, martwicy kości) w trakcie radioterapii, cozynofilia, zapalenie pęcherzyków płucnych.

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

Dodatkowo zgłaszano działania związane ze stosowaniem metotreksatu, tj: osteoporoza, nieprawidłowości w morfologii czerwonych krwinek, precypitacje cukrzycy, inne zmiany metaboliczne oraz nagłą śmierć.

Niewielka liczba doniesień z literatury dotyczyła przypadków zwiększonej guzkowatości, lecz nie ma pewności czy dotyczy to stosowania metotreksatu i jest objawem ubocznym, czy też jest częścią choroby reumatycznej.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność metotreksatu wpływa przede wszystkim na narządy krwiotwórcze. Folinian wapnia skutecznie neutralizuje bezpośredni toksyczny wpływ metotreksatu na hematopoezę. W przypadku dużych dawek lub przedawkowania folinian wapnia może być podawany w infuzji dożylniej w dawkach do 75 mg w ciągu 12 godzin, a następnie domięśniowo 12 mg w 4 dawkach co 6 godzin. Jeśli toksyczna jest przeciętna dawka metotreksatu, 6-12 mg folinianu wapnia należy podawać domięśniowo w 4 dawkach co 6 godzin. Ogólnie przy podejrzeniu przedawkowania należy zastosować taką samą lub nawet większą dawkę folinianu wapnia niż dawka metotreksatu, którą otrzymał pacjent. Folinian wapnia należy podać jak najwcześniej, najlepiej w ciągu pierwszej godziny po podaniu metotreksatu, a najpóźniej w ciągu 4 godzin, później nie będzie już skuteczny.

Wymagane może być też inne leczenie wspomagające, takie jak transfuzja krwi lub dializa nerek. 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. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan wydłuża działanie cytotoksycznej substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, którego główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa 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 folianów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.

Metotreksat działa również immunosupresyjnie, co może w efekcie prowadzić do zahamowania namnażania się limfocytów.

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.

Około 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. Około 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 upośledzona 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 mutagenie 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 klinicznego znaczenia tych wyników. 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
Polisorbat 80
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z nakrętką z HDPE.
Zawartość opakowania: 100 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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

R/1116

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

07.06.1990 – pozw. nr 1643/Z
26.04.1999 / 29.06.2004 / 20.05.2005 – pozw. nr R/1116

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-12