

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Metotab jest wskazany do stosowania w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Metotab (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy pospolitej, Metotab (metotreksat) **należy przyjmować tylko raz na tydzień**. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Metotab (metotreksat) mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym zgonu. Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią tego punktu Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.

Produkt leczniczy Metotab powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających wiedzę o różnych właściwościach tego produktu leczniczego i jego mechanizmie działania. O całkowitym czasie trwania leczenia decyduje lekarz.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

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

Pacjenci z łuszczycą

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)

≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Nie wolno stosować produktu Metotab

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć z uwagi na zmniejszającą się wraz z wiekiem czynność wątroby i nerek oraz zmniejszające się stężenia folianów.

Sposób podawania

Produkt Metotab należy przyjmować doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Metotab jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (patrz także punkt 4.2),
- nadużywania alkoholu,
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz także punkt 4.2 i 4.4),
- występujących wcześniej dyskrazji krwi, takie jak hipoplazja szpiku, leukopenia, małopłytkowość lub znacząca niedokrwistość,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie HIV lub innych zespołów niedoboru odporności,
- owrzodzeń jamy ustnej i rozpoznanej, czynnej choroby wrzodowej przewodu pokarmowego,
- ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.

Lekarz przepisujący lek powinien się upewnić, że pacjent rozumie, że produkt leczniczy Metotab (metotreksat) należy przyjmować **tylko raz w tygodniu**.

Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień.

Pacjentów poddanych leczeniu należy monitorować tak, aby objawy możliwych działań toksycznych lub reakcji niepożądanych mogły być wykryte i poddane ocenie z jak najmniejszym opóźnieniem. Dlatego metotreksat powinien być podawany tylko przez lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków z grupy antymetabolitów (lub pod ich nadzorem). Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, należy udzielić pacjentom pełnej informacji dotyczącej zagrożeń i zalecanych środków ostrożności.

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

Zalecane badania kontrolne i środki ostrożności w trakcie leczenia

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

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

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

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

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

Kontrola aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: U 13 – 20% pacjentów zgłaszano okresowe zwiększenie aktywności transaminaz do wartości dwu- lub trzykrotnie przekraczających normę. W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

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

4. Czynność nerek należy kontrolować za pomocą parametrów czynnościowych nerek i ogólnego badania moczu.
Ponieważ metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, w przypadku zaburzenia czynności nerek można się spodziewać zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. W przypadku, gdy czynność nerek może być zaburzona (np. u pacjentów w podeszłym wieku), badania kontrolne należy przeprowadzać częściej. Dotyczy to w szczególności pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na wydalanie metotreksatu, lub które mogą prowadzić do uszkodzenia nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub wpływać na układ krwiotwórczy. Odwodnienie może także zwiększać toksyczność metotreksatu.
5. Układ oddechowy: Może występować ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z eozynofilią we krwi oraz opisywane były przypadki zgonów. Objawy zwykle obejmują duszność, kaszel (zwłaszcza suchy, bez odkrztuszania wydzieliny) i gorączkę, które należy oceniać podczas każdej kolejnej wizyty kontrolnej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc i konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym leczenie w przypadku pojawienia się uporczywego kaszlu lub duszności. U pacjentów z objawami płucnymi konieczne jest przerwanie stosowania metotreksatu i przeprowadzenie dokładnych badań (w tym zdjęcia rentgenowskiego płuc) w celu wykluczenia zakażenia. W przypadku podejrzenia choroby płuc wywołanej przez metotreksat należy zastosować kortykosteroidy i nie wolno ponownie podejmować leczenia metotretksatem. Powikłania płucne wymagają szybkiego rozpoznania i zaprzestania leczenia. Zapalenie płuc może wystąpić po zastosowaniu dowolnej dawki.
Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.
6. Metotreksat może wpływać na odpowiedź immunologiczną na szczepienia i wyniki oznaczeń immunologicznych, ponieważ oddziałuje na układ immunologiczny. Należy również zwrócić szczególną uwagę na objawy wskazujące na potencjalną aktywację utajonych, przewlekłych zakażeń (takich, jak półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C). Podczas leczenia produktem Metotab nie należy jednocześnie wykonywać szczepień żywymi szczepionkami.

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

Zgłaszano przypadki encefalopatii/leukoencefalopatii u pacjentów onkologicznych leczonych metotretksatem i nie można ich wykluczyć w przypadku leczenia metotretksatem we wskazaniach nieonkologicznych.

Płodność i czynności rozrodcze

Płodność

Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki u ludzi oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia.

Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Metotab należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn - patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podtlenek azotu

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na foliany, zwiększając ich toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję czy zapalenie jamy ustnej. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Alkohol, produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym, produkty lecznicze wykazujące toksyczność hematologiczną

Prawdopodobieństwo występowania działań hepatotoksycznych związanych ze stosowaniem metotreksatu zwiększa się w przypadku regularnego spożywania alkoholu i jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym (patrz punkt 4.4). Pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid) należy uważnie monitorować. Podobnie należy postępować w przypadku stosowania produktów leczniczych wykazujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomid). Częstość występowania pancytopenii i hepatotoksyczności może się zwiększać podczas stosowania leflunomidu w połączeniu z metotreksatem. Leczenie skojarzone metotreksatem i retinoidami takimi, jak acytretyna lub etretynat, zwiększa ryzyko hepatotoksyczności.

Antybiotyki doustne

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

Antybiotyki

Antybiotyki takie, jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, ciprofloksacyna i cefalotyna, w niektórych przypadkach mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, co może prowadzić do zwiększenia stężeń metotreksatu w surowicy, a następnie do działania toksycznego na układ krwiotwórczy i przewód pokarmowy.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Metotreksat wiąże się z białkami osocza i może być wypierany przez inne produkty lecznicze wiążące się z białkami, np. salicylany, leki hipoglikemizujące, diuretyki, sulfonamidy, difenylohydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, kwas p-aminobenzoowy oraz leki przeciwzapalne o kwaśnym odczynie. Jednoczesne stosowanie może nasilać działania toksyczne.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pirazole i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, takie jak pętlowe leki moczopędne oraz pirazole (fenylobutazon) mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu. W związku z tym, należy oczekiwać zwiększonego stężenia w surowicy, co powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej. Ryzyko nasilenia działania toksycznego występuje również w przypadku stosowania małych dawek metotreksatu w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub salicylanami.

Produkty lecznicze, które wywierają niekorzystny wpływ na szpik kostny

Podczas stosowania produktów leczniczych, które mogą hamować czynność szpiku kostnego (np. sulfonamidy, trimetoprim + sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina), należy zwrócić uwagę na ryzyko znacznego upośledzenia hematopoezy.

Produkty lecznicze wywołujące niedobór folianów

Równoczesne stosowanie produktów wywołujących niedobór folianów (np. sulfonamidów, trimetoprimu z sulfametoksazolem) może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych metotreksatu. Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku istniejącego niedoboru folianów.

Inne przeciwreumatyczne produkty lecznicze

Zazwyczaj nie należy obawiać się nasilenia działań toksycznych metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania produktu Metotab z innymi przeciwreumatycznymi produktami leczniczymi (np. związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna).

Sulfasalazyna

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

Merkaptopuryna

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryny w osoczu, a zatem w przypadku skojarzonego stosowania metotreksatu i merkaptopuryny konieczne może być dostosowanie dawki.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może prowadzić do wystąpienia interakcji: opisywano, że jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do opóźnienia wydalania metotreksatu przez nerki. W jednym przypadku jednoczesne stosowanie z pantoprazolem powodowało hamowanie wydalania przez nerki metabolitu 7-hydroksymetotreksatu czemu towarzyszyły bóle mięśni i dreszcze.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z metotreksatem należy kontrolować stężenie teofiliny.

Napoje zawierające kofeinę i teofilinę

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym - antykoncepcja u kobiet

Ważne jest, aby w okresie leczenia metotreksatem pacjentka nie zaszła w ciążę, więc konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie przyjmowania metotreksatu i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy przed rozpoczęciem leczenia poinformować ją o ryzyku wad rozwojowych związanych z metotreksatem i definitywnie potwierdzić, że nie jest ona w ciąży, podejmując odpowiednie działania, np. wykonując test ciążowy. W czasie leczenia należy powtarzać wykonywanie testów

ciążowych, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić w sprawie zapobiegania i planowania ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat występuje w nasieniu. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat ma działanie genotoksyczne, a więc nie można całkowicie wykluczyć genotoksycznego działania na plemniki. Ograniczone dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych lub poronień po narażeniu ojca na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień). W przypadku większych dawek nie ma wystarczających danych do oszacowania ryzyka wad rozwojowych lub poronienia po narażeniu ojca na lek.

W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia metotreksatem lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy udzielić jej porad medycznych dotyczących ryzyka szkodliwego wpływu leczenia na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na rozrodczość, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. dotyczących twarzoczaszki, układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego lub kończyn).

U ludzi metotreksat ma silne działanie teratogenne i narażenie na jego wpływ w czasie ciąży powoduje zwiększenie ryzyka poronień samoistnych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i wad wrodzonych.

- Poronienia samoistne notowano u 42,5 % kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu ze wskaźnikiem 22,5 %, notowanym u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.
- Poważne wady wrodzone występowały u 6,6 % żywych urodzeń u kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu z około 4 % żywych urodzeń u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w okresie ciąży na metotreksat w dawkach powyżej 30 mg/tydzień, ale przewiduje się większy wskaźnik poronień samoistnych i wad wrodzonych.

Notowano przypadki prawidłowej ciąży, jeśli zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka ludzkiego w stężeniach, które stwarzają zagrożenie dla niemowlęcia. W związku z tym, metotreksat jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych działań niepożądanych metotreksatu należą: supresja szpiku kostnego, toksyczność płucna, wątrobowa, nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, zmniejszenie łaknienia i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, np. podwyższona aktywność ALT, AST, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione są poniżej zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zapalenie gardła.

Rzadko: Zakażenie (w tym reaktywacja utajonego zakażenia przewlekłego), posocznica, zapalenie spojówek.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: Owrzodzenia jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: owrzodzenia i krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki.

Rzadko: Zaburzenia wchłaniania, zapalenie dziąseł.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wysypka, rumień, świąd.

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

Rzadko: Przebarwienia skóry, wybroczyny, trądzik, podskórne wylewy krwi, alergiczne zapalenie naczyń.

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

Zaburzenia ogólne

Rzadko: Gorączka, pogorszenie gojenia się ran.

Częstość nieznana: Osłabienie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Depresja, splątanie.

Rzadko: Wahania nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: Zawroty głowy, zaburzenia poznawcze.

Bardzo rzadko: Ból, osłabienie mięśni lub parestezje kończyn, zmiany odczuwania smaku (smak metaliczny), drgawki, objawy oponowe, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie.

Częstość nieznana: Encefalopatia/leukoencefalopatia.

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: Upośledzenie wzroku, retinopatia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność ALT, AST, fosfatazy zasadowej i bilirubiny).

Niezbyt często: Marskość wątroby, zanik wątroby, włóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy.

Rzadko: Ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: Niewydolność wątroby.

Zaburzenia serca

Rzadko: Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: Hipotonia, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

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

Częstość nieznana: Krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: Pancytopenia.

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, znaczne zahamowania czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Częstość nieznana: Eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

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

Częstość nieznana: Białkomocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie pochwy.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Rzadko: Złamania przeciężeniowe.

Częstość nieznana: Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

Bardzo rzadko: Chłoniaki (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Opis wybranych działań niepożądanych

Występowanie i stopień nasilenia działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstości podawania. Ponieważ ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po zastosowaniu mniejszych dawek, niezmiernie istotne jest, aby lekarz regularnie i w krótkich odstępach czasu kontrolował stan pacjenta.

Chłoniak i zaburzenia limfoproliferacyjne: notowano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które w kilku przypadkach ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Działanie toksyczne metotreksatu dotyczy głównie układu krwiotwórczego.

Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

b) Metody leczenia w przypadku przedawkowania

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03
Przeciwrumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych i postaci wielostawowych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Okolo 50% metotreksatu występuje w postaci związanej z białkami surowicy. W wyniku dystrybucji produktu leczniczego w tkankach ustrojowych, duże stężenia poliglutaminianów wykrywane są szczególnie w wątrobie, nerkach i śledzionie, gdzie mogą utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy. W przypadku stosowania małych dawek, metotreksat przenika do płynów ustrojowych w minimalnych ilościach.

Średni, okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi 6-7 godzin i cechuje się znaczną zmiennością (3-17 godzin). Okres półtrwania może być wydłużony nawet 4-krotnie u pacjentów, u których występuje dodatkowa przestrzeń dystrybucji (wysięk opłucnowy, wodobrzusze).

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

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

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalenie jest znacznie opóźnione. Nie wiadomo, czy niewydolność wątroby wpływa na zmniejszenie wydalania.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg	Pozwolenie nr: 21218
7,5 mg	Pozwolenie nr: 21219
10 mg	Pozwolenie nr: 21220

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2018 r.

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

2018-08-13