

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methotrexate EVER Pharma, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Methotrexate EVER Pharma, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 25 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,3 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 7,5 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,4 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,5 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 12,5 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,6 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 15 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,7 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 17,5 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,8 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 0,9 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 22,5 mg metotreksatu.

Methotrexate EVER Pharma, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka z 1 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 25 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Klarowny, żółtawy roztwór w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Methotrexate EVER Pharma wskazany jest do leczenia:

- Ciężkiej postaci czynnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,
- Wielostawowej postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca,
- Ciężkiej, odpornej na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu innych metod leczenia oraz łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania metotreksatu

W leczeniu chorób reumatycznych lub chorób skóry wymagających dawkowania raz na tydzień, **metotreksat należy stosować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania metotreksatu mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz na tydzień. W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia, początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień, do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień. Jednakże, dawki większe niż 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zasadniczo, nie należy stosować dawki większej niż 25 mg metotreksatu na tydzień.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po około 4-8 tygodniach.

Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Leczenie metotreksatem reumatoidalnego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Dawkowanie u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów

Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 2,5-5 mg, w celu oceny działania toksycznego. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg raz na tydzień (dotyczy osoby dorosłej o średniej masie ciała 70 kg).

Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać o 5-7,5 mg na tydzień, kontrolując parametry laboratoryjne. Nie należy przekraczać dawki 25 mg metotreksatu tygodniowo. Dawki większe niż 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się na ogół po około 2-6 tygodniach.

W zależności od obrazu klinicznego i zmian parametrów laboratoryjnych leczenie można kontynuować lub je zakończyć.

Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. W wyjątkowych przypadkach, zastosowanie dawki większej niż 25 mg może być uzasadnione klinicznie, jednak ze względu na znaczące zwiększenie toksyczności, nie należy przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metotreksatu.

Leczenie metotreksatem ciężkiej łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała, raz na tydzień. W leczeniu przypadków nie poddających się terapii, dawka tygodniowa może zostać zwiększona do 20-30 mg/m² powierzchni ciała raz na tydzień. Jednak, jeżeli dawka zostanie zwiększona, zaleca się zwiększenie częstości obserwacji.

Podawanie pozajelitowe powinno odbywać się wyłącznie podskórnie.

Pacjentów z młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do reumatologa, specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania metotreksatu u dzieci w wieku poniżej 3 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów w podeszłym wieku. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem, zmniejszenie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (mL/min)	Dawka
≥ 60	100%
30 – 59	50%
< 30	Nie stosować metotreksatu

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

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może ulec nawet 4-krotnemu wydłużeniu. Dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub niekiedy odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Sposób podawania

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że Methotrexate EVER Pharma podawany jest tylko raz na tydzień. Zaleca się wybór jednego dnia w tygodniu, jako „dnia wstrzyknięcia leku”.

Methotrexate EVER Pharma przeznaczony jest do podania podskórnego (patrz punkt 6.6).

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć. Należy stosować wyłącznie roztwory klarowne, bez wytrąconych cząstek.

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie zanieczyszczenia, miejsce kontaktu należy natychmiast przemyć dużą ilością wody (patrz punkt 6.6). W celu uzyskania informacji, jak używać ampułko-strzykawki, należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

W przypadku samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia metotreksatu, pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie techniki wstrzykiwania. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Methotrexate EVER Pharma należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężkie i (lub) czynne zakażenia
- Zapalenie jamy ustnej, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min, patrz punkt 4.2)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dL ($85,5$ μ mol/L)
- Istniejące wcześniej zaburzenia układu krwiotwórczego
- Niedobory odporności
- Nadużywanie alkoholu, alkoholowa choroba wątroby lub inna przewlekła choroba wątroby
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy wyraźnie poinformować pacjentów, że produkt leczniczy należy podawać raz w tygodniu, a nie codziennie. Niewłaściwe stosowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich, potencjalnie prowadzących do zgonu, działań niepożądanych. Należy wyraźnie poinformować o tym personel medyczny i pacjentów.

Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane. Dlatego stosowanie metotreksatu powinno być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych.

Ze względu na możliwość ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu działań toksycznych, lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta o istniejącym ryzyku (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego) i o zalecanych środkach bezpieczeństwa. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia, a także o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).

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

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.

Zalecane badania i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym włączeniem metotreksatu po przerwie w leczeniu

Należy wykonać pełną morfologię krwi ze wzorem odsetkowym i określeniem liczby płytek krwi, badanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny, albuminy w surowicy, zdjęcie RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć

gruźlicę i żółtaczkę.

Podczas leczenia

Poniższe badania należy wykonywać co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie, następnie co dwa tygodnie przez kolejny miesiąc, potem w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta co najmniej raz w miesiącu przez następnych sześć miesięcy, a następnie przynajmniej co trzy miesiące.

Częstsze badania kontrolne należy także rozważyć podczas zwiększania dawki. Szczególnie u osób w podeszłym wieku badania kontrolne należy wykonywać w krótszych odstępach czasu, w celu wykrycia wczesnych objawów toksyczności.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia **zmian na błonach śluzowych**.
2. **Pełna morfologia krwi** ze wzorem odsetkowym i określeniem liczby płytek krwi.
Nawet dawki metotreksatu uważane za bezpieczne mogą nagle wywołać zahamowanie hematopoezy. W razie znacznego zmniejszenia liczby białych krwinek lub płytek krwi należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i włączyć odpowiednie leczenie wspomagające. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów i dolegliwości sugerujących możliwość zakażenia. U pacjentów równocześnie przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
3. **Badania czynności wątroby.**
Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia toksycznego działania na wątrobę. Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli stwierdzono jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, w innych nieinwazyjnych badaniach oceniających stopień zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby lub gdy takie nieprawidłowości wystąpią w trakcie leczenia.

U 13-20% pacjentów opisywano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Stałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. Jeśli utrzymuje się wysoka aktywność enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność aminotransferaz jest prawidłowa. Dlatego, oprócz badań laboratoryjnych czynności wątroby należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne w celu monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie u każdego pacjenta, mając na uwadze choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z wykonaniem biopsji. Czynniki ryzyka toksycznego działania na wątrobę obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątroby w wywiadzie, obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby, cukrzycę, otyłość, wcześniejszą ekspozycją na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

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

W chorobach reumatoidalnych nie dowiedziono przydatności biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metotreksatu. U pacjentów z łuszczycą konieczność wykonywania biopsji wątroby przed i podczas leczenia budzi kontrowersje. Konieczne są dalsze badania

pozwalające ustalić, czy seryjne badania chemiczne wątroby lub propeptydu kolagenu typu III są wystarczającym narzędziem do wykrycia toksycznego działania na wątrobę. Ocena powinna uwzględniać różnice między pacjentami bez czynników ryzyka, a pacjentami z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroba wątroby w wywiadzie, obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby, cukrzyca, otyłość, wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę oraz długotrwałe leczenie metotreksatem lub stosowanie dawek skumulowanych, wynoszących co najmniej 1,5 g.

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

W związku z potencjalnym działaniem toksycznym na wątrobę, w trakcie leczenia metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, jeżeli nie jest to bezwzględnie wskazane. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid) należy ściślej kontrolować aktywność enzymów wątrobowych.

Najwyższą ostrożność należy zachować u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ w trakcie leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach wystąpiło zwłóknienie wątroby, bez okresowego zwiększenia aktywności transaminaz.

4. Należy wykonywać badania **czynności nerek** i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3). Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia produktu leczniczego w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. U osób zagrożonych pogorszeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) konieczne jest ściśle monitorowanie. Jest to szczególnie istotne w przypadku równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, wpływających na wydalanie metotreksatu, powodujących uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub potencjalnie prowadzących do zaburzeń hematopoezy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Odwodnienie może również nasilać działania toksyczne metotreksatu.
5. Ocena **układu oddechowego**: Należy zapytać pacjenta o możliwe zaburzenia czynności płuc i w razie konieczności, wykonać badania czynnościowe płuc. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z towarzyszącą eozynofilią. Opisywano również przypadki śmiertelne. Typowe objawy obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy kaszel bez wydzieliny), ból w klatce piersiowej oraz gorączkę – i w tym kierunku należy monitorować pacjenta podczas każdej wizyty kontrolnej. Należy poinformować pacjenta o możliwym ryzyku zapalenia płuc i konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem, jeśli wystąpi przewlekły kaszel lub duszność.

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.

U pacjentów z objawami płucnymi należy przerwać leczenie metotreksatem i wykonać dokładne badania (w tym RTG klatki piersiowej), w celu wykluczenia infekcji i nowotworów. Jeśli podejrzewana choroba płuc jest spowodowana przez metotreksat, należy podjąć leczenie kortykosteroidami i nie wolno wznawiać leczenia metotreksatem.

Choroby płuc, wywołane przez metotreksat nie zawsze były całkowicie odwracalne.

Objawy ze strony płuc wymagają szybkiej diagnostyki i przerwania leczenia metotreksatem. Wywołane działaniem metotreksatu choroby płuc mogą wystąpić nagle w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze są odwracalne i opisywano ich przypadki po zastosowaniu wszystkich dawek (włącznie z małą dawką 7,5 mg na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc, wywołane zakażeniem *Pneumocystis jiroveci*, które może prowadzić do zgonu. U pacjentów z zaburzeniami oddechowymi, należy wziąć pod uwagę możliwość zakażenia *Pneumocystis jiroveci*.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

6. Metotreksat może wpływać na **układ odpornościowy**, przez co może osłabiać odpowiedź na szczepienie i wpływać na wyniki badań immunologicznych. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepionek.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby.

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

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), np. z wodobrzuszem lub wysiękiem opłucnowym, okres półtrwania metotreksatu w osoczu w fazie eliminacji jest wydłużony. U pacjentów z wysiękiem do opłucnej i otrzewnej należy dokonać drenażu przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem.

Stany prowadzące do odwodnienia, takie, jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą również nasilić toksyczność metotreksatu na skutek zwiększenia jego stężenia. W takich przypadkach stosowanie metotreksatu należy przerwać do czasu ustąpienia objawów.

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

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

Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez radioterapię i oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypomnienia”). Skórne zmiany łuszczykowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu.

Stwierdzono, że równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/ sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną.

Encefalopatię/leukoencefalopatię zgłaszano u pacjentów onkologicznych otrzymujących leczenie metotreksatem i nie można wykluczać ich występowania w przypadku leczenia metotreksatem we wskazaniach innych niż onkologiczne.

Dzieci i młodzież

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

Wpływ na płodność i reprodukcję

Wpływ na płodność

Zgłaszano, że metotreksat powoduje u ludzi oligospermię, zaburzenia cyklu miesięczkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu oraz wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność podczas jego stosowania. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Działanie teratogenne – ryzyko dla rozrodczości

Metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienie i występowanie wad wrodzonych płodu. Dlatego należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku, związanym z wpływem produktu leczniczego na rozmnażanie, możliwość poronienia i występowania wad wrodzonych u płodu (patrz punkt 4.6).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Methotrexate EVER Pharma należy ponad wszelką wątpliwość wykluczyć ciążę. Kobiety po osiągnięciu dojrzałości płciowej muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Zalecenia dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że NLPZ, w tym kwas salicylowy, zmniejszały kanalikowe wydzielanie metotreksatu, a w związku z tym nasilały jego działania toksyczne. Jednak, w badaniach klinicznych, w których NLPZ i kwas salicylowy stosowano jednocześnie z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie obserwowano zwiększenia częstości działań niepożądanych.

Dlatego podczas leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów małymi dawkami metotreksatu można stosować wymienione produkty lecznicze, jednak wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim.

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

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

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

Salicylany, fenylobutazon, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne aminopiryny, sulfonamidy i kwas p-aminobenzoowy wypierają metotreksat z miejsc wiązania z białkami osocza, zwiększając w ten sposób jego dostępność biologiczną (pośrednie zwiększenie dawki). Probenecyd i słabe kwasy organiczne mogą zmniejszać kanalikowe wydzielanie metotreksatu, także pośrednio zwiększając jego dawkę.

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

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

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

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i innych przeciwreumatycznych produktów leczniczych (np. sole złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna) na ogół nie należy spodziewać się nasilenia działań toksycznych metotreksatu.

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

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

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

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

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększać ryzyko pancytopenii.

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryn w osoczu. Dlatego skojarzone leczenie może wymagać modyfikacji dawki każdego z produktów leczniczych.

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

Tlenek azotu zwiększa wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, powodując zwiększenie działania toksycznego, takiego, jak ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego o trudnym do przewidzenia nasileniu oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia, jednakże, należy unikać leczenia skojarzonego tlenkiem azotu i metotreksatem.

Kolestyramina może nasilić pozanerkową eliminację metotreksatu przez zakłócenie krążenia jelitowo-wątrobowego. Podczas leczenia skojarzonego z innymi cytostatykami należy uwzględnić opóźnienie wydalania metotreksatu. Radioterapia stosowana podczas leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

W trakcie leczenia metotreksatem kobiety nie mogą zachodzić w ciążę i muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia metotreksatem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o ryzyku wystąpienia wad rozwojowych, związanych z leczeniem metotreksatem i ponad wszelką wątpliwość wykluczyć ciążę odpowiednimi metodami, np. wykonując test ciążowy. Podczas leczenia należy powtarzać testy ciążowe, jeśli jest to uzasadnione klinicznie (np. po przerwach w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porady o możliwościach zapobiegania i planowania ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat występuje w nasieniu. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie genotoksyczne metotreksatu, tak więc, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania genotoksycznego na plemniki. Ograniczone dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych u płodów lub poronień po narażeniu ojca na działanie metotreksatu w małej dawce (mniejszej, niż 30 mg/tydzień). Nie ma wystarczających danych, aby oszacować ryzyko występowania wad wrodzonych u płodów lub poronień po ekspozycji ojca dziecka na działanie większych dawek.

Jako środki ostrożności, zaleca się aby aktywni seksualnie mężczyźni, leczeni metotreksatem, lub ich partnerki stosowali skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia podczas leczenia ani przez 3 miesiące po przerwaniu stosowania metotreksatu.

Ciąża

Metotreksat jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży we wskazaniach innych niż onkologiczne (patrz punkt 4.3). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy zapewnić poradnictwo medyczne dotyczące ryzyka działań niepożądanych u dziecka, związanych ze stosowaniem metotreksatu i wykonać badanie ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ metotreksatu na reprodukcję, szczególnie w czasie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie teratogenne metotreksatu u ludzi: opisywano obumarcie płodu i (lub) wady wrodzone u płodów (np. wady czaszki, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego i kończyn).

Metotreksat wykazuje silne działanie teratogenne u ludzi. Narażenie na metotreksat w okresie ciąży zwiększa ryzyko samoistnych poronień, zmniejszenia wzrostu wewnątrzmacicznego i występowania wad wrodzonych u płodów.

- Zgłaszano 42,5% przypadków samoistnych poronień u kobiet w ciąży narażonych na małe dawki metotreksatu (mniej, niż 30 mg/tydzień), w porównaniu do 22,5% przypadków u pacjentek leczonych z powodu tej samej choroby lekami innymi niż metotreksat.
- Ciężkie wady wrodzone występowały w 6,6% przypadków żywych urodzeń u kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (mniejszej, niż 30 mg/tydzień), w porównaniu do 4% przypadków u pacjentek leczonych z powodu tej samej choroby lekami innymi niż metotreksat.

Brak wystarczających danych dotyczących narażenia w czasie ciąży na dawki metotreksatu większe, niż 30 mg/tydzień, jednakże należy spodziewać się większej częstości występowania samoistnych poronień i wad wrodzonych u płodu.

Opisywano prawidłowy przebieg ciąży, jeśli podawanie metotreksatu przerwano przed zapłodnieniem.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka ludzkiego i może wywierać szkodliwy wpływ na dziecko, dlatego leczenie jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Jeśli zachodzi konieczność zastosowania metotreksatu podczas karmienia piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może powodować zmniejszenie płodności. Zgłaszano, że metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków działania te są odwracalne po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Methotrexate EVER Pharma wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. zmęczenie i zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najistotniejsze, ciężkie działania niepożądane metotreksatu obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, działanie toksyczne na płuca, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Najczęściej występujące (bardzo często) działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia ze strony układu pokarmowego (np. zapalenie żołądka, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu) i nieprawidłowe badania czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej). Inne, często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

Zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano według następującej konwencji: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie gardła
	Rzadko	Zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego, przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Chłoniak (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość
	Niezbyt często	Pancytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, choroby limfoproliferacyjne (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej)
	Nieznana	Eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Ujawnienie się cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja, splątanie
	Rzadko	Zmiany nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zmęczenie, senność
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Ból, osłabienie mięśni, parestezje/hipoestezja, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie
	Nieznana	Encefalopatia/leukoencefalopatia
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia
	Bardzo rzadko	Oslabienie wzroku, retinopatia
Zaburzenia serca	Rzadko	Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, incydenty zatorowo zakrzepowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc, często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania, duszność i gorączka
	Rzadko	Zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , skrócenie oddechu i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe
	Nieznana	Krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha
	Często	Owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka
	Niezbyt często	Owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki
	Rzadko	Zapalenie dziąseł
	Bardzo rzadko	Krwawe wymioty, krwotok, toksyczne rozdzęcie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia bilirubiny)

	Niezbyt często	Marskość wątroby, zwłóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy
	Rzadko	Ostre zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Osutka, rumień, świąd
	Niezbyt często	Nadwrażliwość na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka
	Rzadko	Wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, alergiczne zapalenie naczyń
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanozica, czyraczność, teleangiektazje
	Nieznana	Złuszczenie skóry/złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza
	Rzadko	Złamania przeciążeniowe kości
	Nieznana	Martwica kości żuchwy (wtórna do chorób limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji
	Rzadko	Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe
	Nieznana	Białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie i owrzodzenie pochwy
	Bardzo rzadko	Utrata libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Gorączka, upośledzenie gojenia ran
	Nieznana	Astenia
		Martwica w miejscu podania
		Obrzęk

Opis wybranych działań niepożądanych

Chłoniak i (lub) choroby limfoproliferacyjne: Opisywano pojedyncze przypadki chłoniaka i (lub) chorób limfoproliferacyjnych, które w wielu przypadkach uległy regresji po przerwaniu leczenia metotreksatem.

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstotliwości podawania produktu leczniczego. Jednak, ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po niewielkich dawkach, a zatem konieczne są regularne, częste kontrole stanu pacjenta.

Podskórne podanie metotreksatu jest miejscowo dobrze tolerowane. Po podaniu podskórnym obserwowano jedynie łagodne miejscowe reakcje skórne (takie jak uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, odbarwienie, świąd, silne swędzenie, ból), zmniejszające się podczas leczenia.

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Działania toksyczne metotreksatu dotyczą głównie układu krwiotwórczego oraz przewodu pokarmowego. Do objawów przedawkowania należą leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów objawy przedawkowania nie wystąpiły. Istnieją doniesienia o zgonach w wyniku przedawkowania. W tych przypadkach opisywano posocznicę, wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczną.

Leczenie przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką, neutralizującą toksyczne działania niepożądane metotreksatu. W razie przypadkowego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub większą od przyjętej dawki metotreksatu. Dawkowanie należy kontynuować do czasu zmniejszenia się stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie znacznego przedawkowania konieczne może być nawodnienie i alkalizacja moczu, zapobiegające wytrącaniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu po zastosowaniu ostrej, przerywanej hemodializy z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AX03

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do klasy leków cytotoksycznych, określanych jako leki przeciwnowotworowe. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu, w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Crohna wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyliny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania małych dawek (7,5 mg/m² do 80 mg/m² powierzchni ciała) średnia dostępność biologiczna metotreksatu wynosi ok.70%, chociaż możliwe są znaczne różnice między - i wewnątrzsobnicze (25-100%). Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są w ciągu 1 - 2 godzin. Po podaniu podskórnym, domięśniowym i dożylnym biodostępność metotreksatu jest podobna.

Dystrybucja

Około 50% metotreksatu wiąże się z białkami osocza. W fazie dystrybucji metotreksat kumuluje się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które zalegają w tych narządach przez kilka tygodni lub miesięcy. Metotreksat podawany w małych dawkach przenika do płynów ustrojowych w minimalnych ilościach; po podaniu dużych dawek (300 mg/kg mc.) stężenia w płynach ustrojowych wynosiły od 4 do 7 µg/mL. Średni końcowy okres półtrwania wynosi 6-7 godzin i wykazuje znaczną zmienność (3-17 godzin). U pacjentów ze stanami zwiększającymi objętość tzw. trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze), okres półtrwania może być do 4 razy dłuższy.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalenie metotreksatu jest istotnie wydłużone. Nie wiadomo, czy eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Metotreksat przenika przez barierę łożyska u szczurów i małp.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Genotoksyczność i rakotwórczość

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać..
Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka

Produkt leczniczy Methotrexate EVER Pharma dostępny jest w 1 mL ampułko-strzykawkach z bezbarwnego szkła (typu I), z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej, zamkniętym korkiem z gumy bromobutylowej, z systemem zabezpieczającym igłę.
Ampułko-strzykawki wyposażone są w system zabezpieczający, zapobiegający ukłuciu się po użyciu. Blistry z folii PET.

Strzykawki w jednym tekturowym pudełku zawierającym:

- 1 ampułko-strzykawkę w blisterze
- 2 ampułko-strzykawki w podwójnym blisterze
- 4 ampułko-strzykawki w dwóch podwójnych blisterach
- 6 ampułko-strzykawk w trzech podwójnych blisterach
- 12 ampułko-strzykawk w sześciu podwójnych blisterach

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku skażenia, zanieczyszczoną powierzchnię natychmiast obficie spłukać wodą.

Methotrexate EVER Pharma przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Methotrexate EVER Pharma, 7,5 mg: 27709

Methotrexate EVER Pharma, 10 mg: 27710

Methotrexate EVER Pharma, 12,5 mg: 27711

Methotrexate EVER Pharma, 15 mg: 27712

Methotrexate EVER Pharma, 17,5 mg: 27713

Methotrexate EVER Pharma, 20 mg: 27714

Methotrexate EVER Pharma, 22,5 mg: 27715

Methotrexate EVER Pharma, 25 mg: 27716

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.07.2023