

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jylamvo 2 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metylu hydroksybenzoesu sodowego i 0,2 mg etylu hydroksybenzoesu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny roztwór barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jylamvo jest przeznaczony do stosowania z następujących wskazań:

W chorobach reumatologicznych i dermatologicznych

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.
- Postać wielostawowa ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. juvenile idiopathic arthritis, JIA) u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat w przypadku, gdy odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne- (NLPZ) była niezadowalająca.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do inwalidztwa łuszczyca nieodpowiadająca w wystarczający sposób na inne rodzaje terapii, takie jak fototerapia, leczenie psoralenem w skojarzeniu z napromienianiem światłem ultrafioletowym z zakresu UVA (PUVA) i retinoidami, oraz ciężkie łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów.

W onkologii

- Leczenie podtrzymujące ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu metotreksatu i w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem metotreksatem.

Dawkowanie

Choroby reumatologiczne i dermatologiczne

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Jylamvo (metotreksatu)

W leczeniu chorób reumatologicznych lub dermatologicznych produkt leczniczy Jylamvo (metotreksat) wolno przyjmować **tylko raz w tygodniu**. Błędy dawkowania podczas stosowania produktu leczniczego Jylamvo (metotreksatu) mogą spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze zgonem włącznie. Należy bardzo uważnie zapoznać się z treścią tego punktu charakterystyki produktu leczniczego.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien upewnić się, że pacjenci lub ich opiekunowie będą mogli stosować się do schematu dawkowania, które jest raz w tygodniu.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania.

Dawkę i czas trwania leczenia ustala się indywidualnie na podstawie obrazu klinicznego choroby u pacjenta oraz tolerancji metotreksatu. Leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, ciężkiej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz ciężkiej łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Nie należy przekraczać dawki tygodniowej wynoszącej 25 mg (12,5 ml). Dawki przekraczające 20 mg (10 ml) tygodniowo mogą wiązać się ze znaczącym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Dodatkowo wskazana jest jednoczesna suplementacja kwasem foliowym w dawce wynoszącej 5 mg dwa razy w tygodniu (z wyjątkiem dnia podawania produktu).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksatu raz w tygodniu.

Dawkę tę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg (1,25 ml) tygodniowo w zależności od aktywności choroby i tolerancji leczenia przez poszczególnych pacjentów.

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

Po uzyskaniu pożądaných wyników leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najniższej skutecznej dawki podtrzymującej.

Po zaprzestaniu leczenia może nastąpić nawrót objawów.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

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

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg (5-7,5 ml)/m² pola powierzchni ciała tygodniowo. W przypadkach opornych na leczenie tygodniową dawkę można zwiększyć do 20 mg (10 ml)/m² pola powierzchni ciała raz w tygodniu. Jednak w przypadku zwiększenia dawki wskazane są częstsze kontrole.

Dawkowanie u dorosłych z ciężką postacią łuszczycy i u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów

Tydzień przed rozpoczęciem leczenia zaleca się podanie dawki próbnej wynoszącej 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) w celu wykrycia występujących wcześniej działań niepożądanych.

Jeżeli tydzień później wyniki właściwych badań laboratoryjnych są prawidłowe można rozpocząć leczenie. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg (3,75 ml) metotreksatu raz w tygodniu. Dawkę tę należy stopniowo zwiększać, ale generalnie, nie należy przekraczać dawki tygodniowej metotreksatu wynoszącej 25 mg. Zwykle dawka mieści się w zakresie 10-25 mg (5 ml-12,5 ml) produktu leczniczego przyjmowanego raz w tygodniu. Dawki przekraczające 20 mg (10 ml) tygodniowo mogą wiązać się ze znacznym wzrostem toksyczności, a zwłaszcza mielotoksyczności.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się na ogół po około 4-8 tygodniach. Po uzyskaniu pożądanych wyników leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszyć do możliwie najniższej skutecznej dawki podtrzymującej.

Onkologia

Dawkowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej

Metotreksat w małej dawce stosowany jest w leczeniu podtrzymującym ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w wieku powyżej 3 lat, młodzieży i dorosłych w ramach złożonych protokołów leczenia w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Leczenie powinno odbywać się zgodnie z bieżącymi protokołami leczenia.

Powszechnie przyjęta pojedyncza dawka mieści się w przedziale 20-40 mg (10-20 ml)/m² pola powierzchni ciała.

Jeśli metotreksat jest podawany w skojarzeniu ze schematami chemioterapii, dawka powinna uwzględniać możliwość nakładania się działań toksycznych innych składników produktów leczniczych.

Większe dawki powinny być podawane pozajelitowo.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metotreksatu u dzieci i młodzieży. Leczenie należy prowadzić zgodnie z aktualnie opublikowanymi protokołami leczenia dla dzieci (patrz punkt 4.4).

Dawki ustala się zazwyczaj w oparciu o pole powierzchni ciała pacjenta, a leczenie podtrzymujące stosowane jest długotrwale.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, młodzieńczym zapaleniem stawów, łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów dawkę należy dostosować w sposób opisany poniżej. W przypadku wskazań onkologicznych należy także kierować się zaleceniami podanymi w opublikowanych protokołach.

| Klirens kreatyniny (ml/min) | % dawki, jaka ma być podana |
|--|-------------------------------------|
| >60 | 100 |
| 30- 59 | 50 |
| <30 | Nie wolno podawać produktu Jylamvo. |

Zaburzenie czynności wątroby

Metotreksat należy podawać z największą ostrożnością, o ile w ogóle, u pacjentów z poważną chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości, zwłaszcza gdy choroba spowodowana jest przez alkohol. Metotreksat jest przeciwwskazany, jeśli stężenie bilirubiny przekracza 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych dotyczących skuteczności bezpieczeństwa leczenia w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i więcej) należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek, a także na obniżenie rezerwy kwasu foliowego związane z podeszłym wiekiem. Ponadto, zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów pod kątem występowania możliwych wczesnych oznak toksyczności (patrz punkty 4.4, 4.5, 4.8 i 5.2).

Pacjenci z nieprawidłowym nagromadzeniem płynu w organizmie (wysięk w opłucnej, wodobrzusze)

Ze względu na możliwość czterokrotnego wydłużenia okresu półtrwania metotreksatu u pacjentów z nieprawidłowym nagromadzeniem płynu w organizmie konieczne może być zmniejszenie dawki, a w niektórych przypadkach nawet zaprzestanie podawania metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zakres zmniejszenia dawki należy określić w każdym przypadku indywidualnie.

Sposób podawania

Produkt Jylamvo przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego.

Ten produkt leczniczy można przyjmować wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Dostępny roztwór jest gotowy do użycia i należy go przyjmować, popijając wodą, aby usunąć z jamy ustnej wszelkie pozostałości metotreksatu.

Do produktu dołączono strzykawkę o pojemności 10 ml do dawkowania doustnego w celu umożliwienia dokładnego odmierzenia przepisanej dawki (patrz ulotka dla pacjenta).

Jeśli podawanie drogą doustną okaże się nieskuteczne, wskazana jest zmiana na postać farmaceutyczną przeznaczoną do podawania pozajelitowo. Może to być metotreksat podawany domięśniowo lub podskórnie zalecany dla pacjentów, u których metotreksat w postaci doustnej wchłania się niedostatecznie lub nie jest dobrze tolerowany.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny >5 mg/dl [85,5 µmol/l], patrz punkt 4.2)
- Nadużywanie alkoholu
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 4.2)
- Stwierdzone wcześniej zaburzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna niedokrwistość
- Niedobory odporności
- Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i HIV
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i stwierdzone czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami

Dodatkowo we wskazaniach niezwiązanych z leczeniem nowotworów

- Ciąża (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Roztwór doustny zawiera 2 mg metotreksatu w każdym mililitrze roztworu; podziałka na strzykawce dozującej odmierza ilość w mililitrach, a nie w miligramach; należy uważać, aby prawidłowo określić objętość przepisanej dawki. Pacjentów z chorobami reumatologicznymi lub dermatologicznymi należy jednoznacznie poinformować, że leczenie ma być wdrożone raz w tygodniu, a nie codziennie. Nieprawidłowe stosowanie metotreksatu może skutkować wystąpieniem ciężkich, a nawet śmiertelnych działań niepożądanych. Personelowi medycznemu i pacjentom należy przekazać wyraźne instrukcje.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien określić na receptce dzień jego przyjmowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien upewniać się, że pacjenci rozumieją, że produkt leczniczy Jylamvo (metotreksat) należy przyjmować tylko raz w tygodniu. Pacjenci powinni zostać poinstruowani, jak ważne jest przestrzeganie zalecenia dawkowania raz w tygodniu.

W trakcie leczenia należy odpowiednio monitorować pacjentów tak, aby możliwe było wykrycie potencjalnych skutków toksycznych lub działań niepożądanych i ich ocena z minimalnym opóźnieniem.

Z tego względu metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy posiadających wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia antymetabolitami lub pod ich nadzorem.

Ścisłe monitorowanie pacjentów jest szczególnie wskazane po wcześniejszej radioterapii (zwłaszcza narządów miednicy), w przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radio- lub chemioterapii) albo pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, a także u osób w zaawansowanym wieku i u bardzo małych dzieci.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet śmiertelnych działań toksycznych lekarz prowadzący powinien szczegółowo poinformować pacjentów o ryzyku związanym z leczeniem (włącznie z określeniem wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności) i zalecanych środkach ostrożności. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedawkowania oraz o konieczności monitorowania objawów przedawkowania (w tym wykonywania badań laboratoryjnych w regularnych odstępach).

Dawki przekraczające 20 mg (10 ml)/ tydzień mogą wiązać się ze znaczącym zwiększeniem toksyczności, a zwłaszcza z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Ze względu na wydłużenie czasu wydalania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i stosować u nich metotreksat wyłącznie w małych dawkach (patrz punkt 4.2).

Metotreksat należy stosować z największą ostrożnością, o ile w ogóle, u pacjentów z poważną chorobą wątroby, zwłaszcza gdy choroba jest lub była - związana z zażywaniem alkoholu.

Płodność

Istnieją doniesienia o przypadkach osłabienia płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i braku miesiączki u ludzi w trakcie leczenia i przez krótki czas po zaprzestaniu leczenia metotreksatem, wpływie na spermatogenezę i oogenezę w okresie jego stosowania – wydaje się, że działania te są odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Teratogenność – Zagrożenia dla rozrodczości

U ludzi metotreksat wywiera szkodliwy wpływ na zarodek, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Dlatego należy omówić możliwy wpływ na funkcje rozrodcze, utratę ciąży i wady wrodzone z pacjentami i pacjentkami w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

We wskazaniach pozaonkologicznych przed zastosowaniem produktu leczniczego Jylamvo należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. W przypadku leczenia kobiet w wieku rozrodczym w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Informacje dotyczące antykoncepcji u mężczyzn – patrz punkt 4.6.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia lub wznowieniem leczenia po okresie regeneracji

Pełna morfologia krwi z różnicowaniem leukocytów i oznaczeniem liczby płytek krwi, aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy w surowicy, RTG- klatki piersiowej i testy czynnościowe nerek. W przypadkach wskazanych ze względów klinicznych należy wykluczyć gruźlicę i wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz C.

W trakcie leczenia

Wymienione niżej badania należy przeprowadzać raz w tygodniu w ciągu pierwszych dwóch tygodni, a następnie co dwa tygodnie przez miesiąc; po tym czasie, w zależności od liczby leukocytów i stabilności stanu pacjenta, należy je wykonywać co najmniej raz w miesiącu w okresie kolejnych sześciu miesięcy, a później co najmniej raz na trzy miesiące.

W przypadku zwiększenia dawki należy rozważyć zwiększenie częstotliwości kontroli. Należy zwłaszcza w krótkich odstępach czasu monitorować pacjentów w podeszłym wieku pod kątem występowania wczesnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.2).

- Badanie jamy ustnej i gardła pod kątem zmian błon śluzowych.
- Pełna morfologia krwi z różnicowaniem leukocytów i oznaczeniem liczby płytek krwi. Możliwe jest nagłe zahamowanie czynności układu krwiotwórczego przez metotreksat, nawet w przypadku stosowania bezpiecznych dawek. Każde poważne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wskazuje na konieczność natychmiastowego zaprzestania leczenia i zastosowania odpowiednich środków wspomagających. Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania lekarzowi wszelkich przedmiotowych i podmiotowych objawów świadczących o zakażeniu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie hematotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
- Badania czynności wątroby
Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli istnieją uporczywe lub istotne nieprawidłowości w próbach czynnościowych wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach w kierunku zwłóknienia wątroby lub biopsjach wątroby.

Przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u pacjentów z częstością 13–20%. Trwałe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i, rzadziej, marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność aminotransferaz jest prawidłowa. W związku z tym, oprócz badań czynności wątroby, należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące pacjenta, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Do czynników ryzyka hepatotoksyczności należą: nadmierne wcześniejsze spożycie alkoholu, utrzymujące się podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzyca, otyłość i wcześniejszy kontakt z lekami lub chemikaliami hepatotoksycznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów

wątrobowych.

Szczególą ostrożność należy zachować u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach rozwijała się marskość wątroby bez wzrostu aktywności aminotransferaz.

- Czynność nerek należy monitorować, wykonując badania czynności nerek i analizę moczu. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone, należy zmniejszyć dawkę. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min, nie należy podawać metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem w umiarkowanie dużych i dużych dawkach w przypadku, gdy wartość pH moczu jest mniejsza niż 7,0. Co najmniej przez pierwsze 24 godziny po rozpoczęciu podawania metotreksatu należy sprawdzić zasadowość moczu, kontrolując wielokrotnie wartość pH (wartość wynosząca co najmniej 6,8).

- Badanie układu oddechowego - należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów zaburzeń czynności płuc i w razie potrzeby wykonać badania czynności płuc. Objawy płucne (a zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub nieswoiste zapalenie płuc występujące w trakcie leczenia metotreksatem mogą być oznaką potencjalnie niebezpiecznego uszkodzenia i wymagać zaprzestania leczenia oraz starannego monitorowania. Chociaż obraz kliniczny jest zróżnicowany, u pacjentów z chorobami płuc wywołanymi przez metotreksat, zazwyczaj występuje gorączka, kaszel, duszność lub hipoksemia (obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi). Należy wykonać RTG klatki piersiowej, aby można było wykluczyć zakażenie. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, któremu często towarzyszy eozynofilia we krwi, zgłaszano także przypadki zgonu. Należy poinformować pacjentów o ryzyku rozwoju zapalenia płuc i zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia uporczywego kaszlu lub uporczywej duszności.

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.

Należy przerwać podawanie metotreksatu u pacjentów z objawami płucnymi i niezwłocznie wykonać badania (włącznie z RTG klatki piersiowej) w celu wykluczenia zakażenia i zmian nowotworowych. W razie podejrzenia choroby płuc wywołanej metotreksatem należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów i nie wznawiać leczenia metotreksatem.

Objawy płucne wymagają szybkiej diagnozy i zaprzestania leczenia metotreksatem. Choroby płuc wywołane przez metotreksat, takie jak zapalenie płuc, mogą pojawić się nagle w dowolnym momencie w trakcie leczenia, nie zawsze są całkowicie odwracalne i obserwowano ich występowanie w przypadku przyjmowania wszystkich dawek (w tym także małych dawek wynoszących 7,5 mg (3,75 ml) na tydzień).

Podczas leczenia metotreksatem mogą występować zakażenia oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywoływane przez *Pneumocystis jiroveci*, które może mieć także skutek śmiertelny. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy płucne, należy rozważyć możliwość rozwoju zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Szczególą ostrożność wymagana jest u pacjentów z zaburzeniem czynności płuc.

Szczególą ostrożność wymagana jest także w przypadku nieaktywnych zakażeń przewlekłych (np. półpaśca, gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość aktywacji tych zakażeń.

Zaburzenie czynności nerek i pacjenci, u których istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego należy spodziewać się zwiększenia jego stężenia w przypadku zaburzenia czynności nerek, co może spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

Jeśli istnieje możliwość zaburzenia czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku), należy przeprowadzać kontrole w krótszych odstępach czasu. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy jednocześnie podawane są produkty lecznicze zaburzające eliminację metotreksatu lub powodujące uszkodzenie nerek (np. NLPZ), albo mogące zahamować hematopoezę.

Jeśli obecne są takie czynniki ryzyka jak zaburzenia czynności nerek z łagodnym zaburzeniem czynności nerek włącznie, nie zaleca się jednoczesnego podawania NLPZ. Odwodnienie także może nasilić toksyczne działanie metotreksatu.

(Patrz monitorowanie czynności nerek)

Układ immunologiczny

Ze względu na wpływ na układ immunologiczny metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienia i zakłócać wyniki testów immunologicznych. Nie należy podawać jednocześnie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Chłoniaki złośliwe

U pacjentów otrzymujących metotreksat w małej dawce mogą pojawić się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy zakończyć. Jeśli nie nastąpi samoistna regresja chłoniaka, należy rozpocząć leczenie cytotoksyczne.

Wysięki w opłucnej i wodobrzusze

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy usunąć wysięk z jamy opłucnej i usunąć wodobrzusze, wykonując drenaż jamy otrzewnowej (patrz punkt 4.2).

Stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Stany powodujące odwodnienie, takie jak wymioty, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą nasilić objawy toksyczności w wyniku zwiększenia stężenia substancji czynnej. W tym przypadku należy przerwać leczenie metotreksatem do czasu ustąpienia objawów.

Istotne jest ustalenie wszelkich wzrostów stężenia substancji czynnej w ciągu 48 godzin, inaczej mogą wystąpić nieodwracalne skutki toksycznych działań metotreksatu.

Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być oznaką toksycznych działań i wymagać zaprzestania leczenia, inaczej może wystąpić krwotoczne zapalenie przewodu pokarmowego i zgon w wyniku perforacji jelita. Leczenie należy przerwać po wystąpieniu krwawych wymiotów, smolistych stolców lub pojawieniu się krwi w kale.

Suplementacja kwasu foliowego

Jeśli wystąpią ostre objawy toksyczności po podaniu metotreksatu, pacjenci mogą wymagać leczenia kwasem folinowym. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycą suplementacja kwasu foliowego lub folinowego może ograniczyć toksyczne działania metotreksatu, takie jak objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem suplementacji kwasu foliowego zaleca się sprawdzenie stężenia witaminy B12, zwłaszcza u dorosłych w wieku powyżej 50 lat, ponieważ przyjmowanie kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B12.

Produkty witaminowe

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszyć skuteczność metotreksatu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zapalenie skóry i oparzenia słoneczne

Podczas leczenia metotreksatem może wystąpić nawrót zapalenia skóry spowodowanego- napromienianiem lub oparzeniem słonecznym (reakcje z przypomnienia). Podczas napromieniania promieniami UV i jednoczesnego podawania metotreksatu zmiany łuszczycowe mogą nasilić się.

Toksyczny wpływ na skórę

Zgłaszano występowanie ciężkich, czasami śmiertelnych reakcji dermatologicznych, w tym toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) lub zespołu Stevensa-Johnsona po podaniu metotreksatu w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych.

Encefalopatia/leukoencefalopatia

Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych metotreksatem występowały przypadki encefalopatii/leukoencefalopatii, dlatego nie można ich wykluczyć u pacjentów ze wskazaniami innymi niż onkologiczne.-

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219) i etylu parahydroksybenzoesan (E 214). Może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów leczonych metotreksatem w małej dawce należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy metotreksatem a NLPZ, zwłaszcza w przypadku zaburzenia czynności nerek. Jeśli konieczne jest leczenie skojarzone, należy kontrolować morfologię krwi i czynność nerek. Należy zachować ostrożność, jeśli NLPZ i metotreksat podano w ciągu 24 godzin, ponieważ w tym przypadku może dojść do wzrostu stężenia metotreksatu w osoczu i w konsekwencji zwiększenia toksyczności. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie NLPZ, w tym także kwasu salicylowego, powodowało zmniejszenie wydzielania metotreksatu w kanalikach nerkowych i w związku z tym nasilenie jego działań toksycznych. Jednak w badaniach klinicznych, podczas których u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów stosowano pomocniczo NLPZ i kwas salicylowy, nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów takimi produktami leczniczymi można kontynuować w trakcie kuracji metotreksatem podawanym w małej dawce, ale tylko pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjentów przyjmujących w czasie terapii metotreksatem potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. leflunomid, azatioprynę, sulfasalazynę i retinoidy) należy ściśle monitorować pod kątem nasilenia działań hepatotoksycznych. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.4). Regularne spożywanie alkoholu i podawanie dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia hepatotoksycznych reakcji niepożądanych na metotreksat. Podawanie dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych (np. metamizolu) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hepatotoksycznych reakcji niepożądanych metotreksatu.

Należy pamiętać o interakcjach farmakokinetycznych pomiędzy metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszenie stężenia metotreksatu w surowicy) i 5-fluorouracylem (wydłużenie okresu półtrwania 5-fluorouracylu).

Salicylany, fenylobutazon, difenylohydantoina (=fenytoina), barbiturany, leki uspokajające, doustne leki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne amidopiryny, sulfonamidy, tiazydowe leki moczopędne, doustne leki hipoglikemizujące, doksorubicyna i kwas p-aminobenzoowy wypierają metotreksat z wiązania z albuminą w surowicy krwi i w ten sposób zwiększają jego biodostępność, a zatem także toksyczność (pośrednie zwiększenie dawki).

Probenecyd i słabe kwasy organiczne również mogą zmniejszyć wydzielanie metotreksatu w kanalikach nerkowych i w ten sposób spowodować pośrednie zwiększenie dawki.

Antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą w indywidualnych przypadkach powodować zmniejszenie klirensu nerkowego metotreksatu, co z kolei może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, któremu towarzyszą objawy hematotoksyczne i gastrotoksyczne.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłaniające się antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą zmniejszać wchłanianie metotreksatu lub zakłócać krążenie wątrobowo-jelitowe, hamując rozwój flory jelitowej lub osłabiając metabolizm bakterii.

W przypadku (wcześniejszego) stosowania produktów leczniczych, które mogą wywierać działania niepożądane na szpik kostny (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu, chloramfenikolu, pirymetaminy), należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń hematopoezy.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą powodować niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trimetoprymu/sulfametoksazolu), może prowadzić do zwiększenia toksyczności metotreksatu. W związku z tym należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z istniejącym wcześniej niedoborem kwasu foliowego.

Natomiast jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających kwas foliowy albo preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub jego pochodne może osłabić skuteczność metotreksatu.

Skojarzenie metotreksatu z sulfasalazyną może nasilić działanie metotreksatu, ponieważ sulfasalazyna powoduje zahamowanie syntezy kwasu foliowego. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, chociaż w kilku badaniach obserwowano to tylko u pojedynczych pacjentów.

Cyklosporyna może zwiększyć skuteczność i toksyczność metotreksatu. W przypadku stosowania takiego skojarzenia istnieje ryzyko nadmiernego zmniejszenia odporności z ryzykiem rozrostu komórek układu limfatycznego.

Stosowanie podtlenku azotu nasila wpływ metotreksatu na metabolizm kwasu foliowego, co powoduje nasilenie działań toksycznych, takich jak ciężka, nieprzewidywalna supresja szpiku i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooportunowego ciężkie, nieprzewidywalne działanie neurotoksyczne. Chociaż działanie to można zmniejszyć, podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może spowodować wystąpienie interakcji: podawanie metotreksatu jednocześnie z omeprazolem wydłużało czas usuwania metotreksatu przez nerki. W jednym przypadku, w którym metotreksat podawano w skojarzeniu z pantoprazolem, nastąpiło zahamowanie wydalania metabolitu 7-hydroksymetotreksatu i wystąpiły bóle mięśni oraz dreszcze.

Podanie prokarbazyny podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach powoduje wzrost ryzyka zaburzeniem czynności nerek.

W czasie leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożywania napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów z dodatkiem kofeiny, czarnej herbaty), ponieważ działanie

metotreksatu może być zmniejszone przez potencjalne interakcje między metotreksatem a metyloksantynami na poziomie receptorów adenylinowych.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może powodować zwiększenie ryzyka pancytopenii.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego metotreksatem i immunomodulującymi produktami leczniczymi, szczególnie w przypadku operacji ortopedycznych, gdy ryzyko zakażenia jest wysokie.

Cholestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu, zakłócając krążenie wątrobowo-jelitowe.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi cytostatycznymi produktami leczniczymi należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia klirensu metotreksatu.

Radioterapia w czasie stosowania metotreksatu może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka martwicy tkanek miękkich lub kości.

Metotreksat może spowodować zmniejszenie klirensu teofiliny. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania z metotreksatem należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy.

Podawanie metotreksatu w skojarzeniu z merkaptopuryną może powodować zwiększenie biodostępności merkaptopuryny, przypuszczalnie w wyniku zahamowania metabolizmu merkaptopuryny.

Ze względu na możliwy wpływ na układ immunologiczny metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedur immunologicznych oceniających reakcję immunologiczną). W czasie leczenia metotreksatem należy unikać jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i antykoncepcja u kobiet

Kobietom nie wolno zająć w ciążę w czasie leczenia metotreksatem, a skuteczną antykoncepcję muszą stosować w trakcie leczenia metotreksatem i co najmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety potencjalnie zdolne do zajścia w ciążę muszą być poinformowane o zagrożeniu wadami związanymi z metotreksatem oraz należy wykluczyć z pewnością, że pacjentka nie jest w ciąży, za pomocą odpowiednich środków, np. wykonując test ciążowy. W okresie leczenia testy ciążowe należy powtarzać, gdy są wskazania kliniczne (np. po przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentki potencjalnie zdolne do zajścia w ciążę powinny uzyskać poradę dotyczącą zapobieganiu ciąży i planowaniu rodziny.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat przenika do nasienia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat jest genotoksyczny, nie można więc całkowicie wykluczyć ryzyka działania genotoksycznego na plemniki. Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad lub poronienia po ekspozycji ojca na niskie dawki metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień). W przypadku wyższych dawek brak jest wystarczających danych do oszacowania ryzyka wystąpienia wad lub poronienia po ekspozycji ojca na produkt.

W ramach środków ostrożności zaleca się, aby aktywni seksualnie pacjenci płci męskiej lub ich partnerki stosowali skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pacjenta oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu przyjmowania metotreksatu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani przez 3 miesiące po zakończeniu stosowania metotreksatu.

Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży jest przeciwwskazane w przypadku wskazań nieonkologicznych (patrz punkt 4.3). W razie wystąpienia ciąży w trakcie leczenia metotreksatem oraz w ciągu sześciu następných miesięcy należy udzielić porady medycznej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko związanego z leczeniem oraz wykonać badanie ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na reprodukcję, zwłaszcza w pierwszym trymestrze (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; zgłaszano przypadki śmierci płodu, poronienia i (lub) nieprawidłowych wad wrodzonych. (np. twarzoczaszki, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego i kończyn).

Metotreksat wykazuje u ludzi silne działanie teratogenne, ze zwiększeniem ryzyka samoistnych poronień, zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego oraz wrodzonych wad rozwojowych w przypadku ekspozycji w okresie ciąży.

- Samoistne poronienia zgłaszano w przypadku 42,5% kobiet w ciąży narażonych na leczenie małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień) w porównaniu ze zgłaszaną częstością 22,5% u pacjentek z takimi samymi schorzeniami leczonych lekami innymi niż metotreksat.
- Znaczące wady wrodzone występowały w przypadku 6,6% żywych urodzeń u kobiet narażonych na leczenie małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg [15 ml]/tydzień) w porównaniu z częstością ok 4% u pacjentek z takimi samymi schorzeniami leczonych lekami innymi niż metotreksat.

Brak jest wystarczających danych dotyczących ekspozycji w okresie ciąży na dawki większe niż 30 mg (15 ml)/tydzień, ale można się spodziewać wyższych częstości samoistnych poronień i wad wrodzonych, w szczególności po dawkach często stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

Zgłaszano przypadki prawidłowej ciąży, gdy zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

W przypadku stosowania ze wskazań onkologicznych, metotreksatu nie należy podawać w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści z leczenia wobec potencjalnego ryzyka dla płodu. Jeżeli produkt jest stosowany podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zachodzi w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do pokarmu kobiecego i może wywierać toksyczne działania u dzieci karmionych piersią, dlatego w okresie laktacji leczenie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie w okresie laktacji stanie się konieczne, przed jego rozpoczęciem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może obniżać płodność. Zgłaszano przypadki oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i braku miesiączki u ludzi spowodowanych metotreksatem. Wydaje się, że w większości przypadków te działania są odwracalne po przerwaniu leczenia. We wskazaniach onkologicznych przed leczeniem kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się na konsultację w centrum doradztwa genetycznego (poradni genetycznej), a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ metotreksat może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metotreksat wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość wystąpienia w trakcie leczenia zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak męczliwość, zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na ogół częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych uznaje się za zależne od dawki.

W leczeniu przeciwnowotworowym dominującymi toksycznymi działaniami metotreksatu ograniczającymi wielkość dawki są supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Nasilenie tych działań zależy od dawki, sposobu podawania i czasu stosowania metotreksatu. Zapalenie błon śluzowych pojawia się na ogół około 3 do 7 dni po zastosowaniu metotreksatu, a leukopenia i trombocytopenia kilka dni później. U pacjentów, u których mechanizmy eliminacji nie są zaburzone, supresja szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych ustępują na ogół w ciągu 14 do 28 dni.

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu zalicza się supresję szpiku kostnego, toksyczny wpływ na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zakrzepowosatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej występujących (bardzo częstych) działań niepożądanych metotreksatu zalicza się zaburzenia żołądka i jelit (np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, brak łaknienia) i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (np. wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej [ALAT], wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej [AspAT], podwyższenie stężenia bilirubiny i fosfatazy zasadowej). Do innych często występujących (częstych) działań niepożądanych zalicza się leukopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, ból głowy, męczliwość, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunkę, wysypkę, rumień i świąd.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależą od wielkości dawki oraz częstotliwości podawania metotreksatu. Ponieważ jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet w przypadku podawania małych dawek, podstawowe znaczenie ma ściśle monitorowanie pacjentów przez lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych jest odwracalnych, jeśli zostaną wcześniej wykryte. Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze (patrz punkt 4.9). Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie przy zachowaniu szczególnej ostrożności, po starannym rozważeniu zapotrzebowania na leczenie i ze zwiększoną czujnością w odniesieniu do możliwego nawrotu objawów toksyczności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podaną w tabeli częstość występowania zdefiniowano zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasa układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|------------------------------------|---------------|-----------|--|-----------|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Zakażenia | Zakażenia oportunistyczne (czasami śmiertelne) | Półpasiec | Posocznica Zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii. | Nokardioza, histoplazmoza i kryptokokoza rozsiana opryszczka pospolita |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|------------------------------------|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | Chłoniak ¹ | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość | Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia hematopoety | Niedokrwistość megaloblastyczna | Supresja szpiku kostnego (ciężki przebieg), Niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne ² , Eozynofilia, Neutropenia, Powiększenie węzłów chłonnych | Krwotoki |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, Gorączka, Dreszcze | | Immunosupresja, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych (ciężki objaw toksyczności) Hipogammaglobulinemia | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | Cukrzyca | | | |
| Zaburzenia psychiczne | | | Depresja | Wahania nastroju | Bezsensowność | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Ból głowy, Zmęczenie, Senność | Drgawki, Zawroty głowy/zaburzenia równowagi, Splątanie | Niedowład połowiczny, Porażenie | Obrzęk mózgu, Ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (paraliż, wymioty), Letarg, Przemijające nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych, Psychozy, Afazja, Ból, Osłabienie mięśni, Parestezje/hipoestezja, Zmiana smaku (metaliczny posmak), Podrażnienie, Zaburzenia mowy, Nietypowe doznania w głowie, szумы uszne | Encefalopatia / Leukoencefalopatia |
| Zaburzenia oka | | | | Poważne zaburzenia widzenia | Retinopatia, Zapalenie spojówek | |
| Zaburzenia serca | | | | Zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu, tamponada worka osierdziowego | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | Incydenty zakrzepowo- | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|--|--|---|---|
| | | | | zatorowe (w tym zakrzepica tętnicza i zakrzepica mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzep żyły siatkówki, zator płucny), Niedociśnienie (hipotensja) | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc (może być śmiertelne) | Zwłóknienie płuc | Porażenie oddechu, Reakcje przypominające -astmę oskrzelową, takie jak kaszel, duszność i nieprawidłowe zmiany wyników badań czynności płuc, Zapalenie gardła | Zapalenie płuc wywoływane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> i inne zakażenia płuc, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Wyсіk w jamie opłucnej | Krwawienie pęcherzykowe ³ |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, Zapalenie jamy ustnej, niestrawność | Biegunka | Owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego | Zapalenie trzustki, Zapalenie jelit, Zaburzenia wchłaniania, Smoliste stolce, Zapalenie dziąseł | Toksyczne rozdęcie okrężnicy, Krwawe wymioty | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności i enzymów -wątrobowych (AlAT [GPT], AspAT [GOT], podwyższenie aktywności i fosfatazy zasadowej | | Stłuszczenie, zwłóknienie i marskość wątroby, Obniżenie stężenia albuminy w surowicy | Ostre zapalenie wątroby i toksyczne uszkodzenie wątroby | Ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, | Zapalenie wątroby i niewydolność wątroby ⁴ |

| | | | | | | |
|---|------------------------|------------------------|---|--|---|---|
| | i stężenia bilirubiny) | | | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Rumień, Wysypka, Świąd | Ciężkie objawy toksyczności: zapalenie naczyń, opryszczkowiaste zmiany skórne, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) Zwiększenie częstości występowania guzków reumatycznych, Bolesne nadżerki w miejscu blaszek łuszczycowych, Zwiększona wrażliwość na światło, wzmożenie pigmentacji skóry, Wypadanie włosów, Osłabienie procesu gojenia ran, Pokrzywka | Nasilone zmiany pigmentacyjne paznokci, oddzielenie się płytki paznokciowej, Trądzik, Wybroczyny, Powstawanie wylewów podskórnych (siniaków), Rumień wielopostaciowy, rumieniowe wykwity skórne, Możliwość nasilenia zmian łuszczycowych w przypadku jednoczesnej fototerapii UV, Możliwość wystąpienia popromiennego zapalenia skóry i oparzeń słonecznych jako „reakcji z przypomnienia” | Ostra zanokcica, czyraczność, Teleangiektazje, Zapalenie gruczołów potowych | Złuszczenie skóry/ zluszczające zapalenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Osteoporoza, Bóle stawów, Ból mięśni, | Złamanie kości przeciążeniowe | | Martwica kości szczęki (wtórna do zaburzeń limfoproliferacyjnych) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Nefropatia Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (prawdopodobnie z hematurią), bolesne oddawanie moczu (dysuria) | Niewydolność nerek, skąpomocz, Bezmocz Azotemia | Białkomocz | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | Zapalenie i owrzodzenie pochwy | Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania | Niepłodność, Utrata popędu płciowego, Impotencja, Wydzielina z pochwy, ginekomastia | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|----------|--------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | Gorączka | Obrzęk |
|---|--|--|--|--|----------|--------|

¹ może być odwracalny- patrz punkt 4.4.

² chłoniak/zaburzenia limfoproliferacyjne: zgłaszano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które wygasły w niektórych przypadkach po przerwaniu leczenia metotreksatem.

³ notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach

⁴ patrz uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4.

Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się, że częstość występowania, charakter i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży są takie same, jak u dorosłych.

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, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy występujące po przedawkowaniu dotyczą głównie układu krwiotwórczego i pokarmowego. Zalicza się do nich leukocytopenię, trombocytopenię, niedokrwistość, pancytopenię, neutropenię, supresję szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienia.

Zgłaszano przypadki przedawkowania, czasami śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz w tygodniu. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Istnieją doniesienia dotyczące zgonów w wyniku posocznicy, wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i niedokrwistości aplastycznej.

Postępowanie lecznicze w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu. W razie przypadkowego przedawkowania należy w ciągu 1 godziny podać dożylnie lub domięśniowo folinian wapnia w dawce co najmniej takiej samej, jak dawka metotreksatu, która wywołała objawy przedawkowania, i podawać nieprzerwanie do czasu zmniejszenia stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie poważnego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu w celu zapobieżenia wytrąceniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie poprawiają eliminacji metotreksatu z organizmu. Zgłaszano możliwość skutecznego usunięcia metotreksatu dzięki zastosowaniu ostrej hemodializy przerywanej z użyciem dializatora- wysokoprzepływowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03

Mechanizm działania

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do klasy terapeutycznej substancji czynnych cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym zahamowaniu aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej i hamowaniu w ten sposób syntezy DNA.

Dotychczas nie można było wyjaśnić, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z jego działania -przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego, ani w jakim stopniu do tego działania przyczynia się zwiększenie przez metotreksat pozakomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu odczynu zapalnego.

Tkanki cechujące się dużą zdolnością proliferacji, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry i błona śluzowa, są na ogół bardziej wrażliwe na to działanie metotreksatu. Zazwyczaj procesy proliferacji zachodzą intensywniej w nowotworach złośliwych niż w prawidłowych tkankach i dlatego metotreksat długotrwale wpływa na rozrost nowotworowy, nie powodując nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

W łuszczycy proliferacja komórek nabłonka jest znacznie zwiększona w porównaniu z prawidłową skórą. Ta różnica tempa proliferacji komórek stanowi punkt wyjścia dla zastosowania metotreksatu w szczególnie ciężkiej, uogólnionej, odpornej na leczenie łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. W przypadku podawania w małych dawkach (od 7,5 mg/m² do 80 mg/m² pola powierzchni ciała) średnia biodostępność metotreksatu wynosi około 70%, ale możliwe są znaczące wahania między- i wewnątrzosobnicze (25-100 %). Maksymalne wartości stężenia w surowicy osiągnęte są w ciągu 1-2 godzin.

Dane z randomizowanego badania prowadzonego z udziałem pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (w wieku od 2,8 do 15,1 lat) wskazują na większą biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym na czczo. U dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów znormalizowane względem dawki pole pod krzywą (AUC) stężenia osocznego metotreksatu w zależności od czasu zwiększała się wraz z wiekiem dziecka i jest mniejsze niż u dorosłych. Znormalizowane względem dawki pole pod krzywą (AUC) dla metabolitu 7-hydroksymetotreksatu nie było zależne od wieku.

Dystrybucja

Metotreksat wiąże się z białkami surowicy w około 50%. W wyniku dystrybucji gromadzi się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które mogą tam zalegać przez wiele tygodni lub miesięcy.

Średni końcowy okres półtrwania wynosi 6-7 godzin i cechuje się znaczną zmiennością (3-17 godzin). Okres półtrwania może być wydłużony maksymalnie czterokrotnie u pacjentów z trzecim kompartmentem dystrybucji (wysięk w jamie opłucnej, wodobrzusze).

Metabolizm

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

Eliminacja

Metotreksat wydalany jest głównie w postaci niezmienionej przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej i aktywnego wydzielania w kanalikach proksymalnych.

Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu usuwane jest z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czas eliminacji jest znacząco wydłużony. Obecnie nie wiadomo, czy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja jest upośledzona.

Metotreksat przechodzi przez barierę łożyskową 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 działań toksycznych w postaci zmian w przewodzie pokarmowym, supresji szpiku kostnego i toksycznego uszkodzenia wątroby.

Genotoksyczność i rakotwórczość

W badaniach długoterminowych u szczurów, myszy i chomików nie wykazano żadnych oznak wskazujących na rakotwórczy potencjał metotreksatu. Metotreksat powoduje powstawanie mutacji genetycznych i chromosomowych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Podejrzewa się działanie mutagenne u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Działania teratogenne odnotowano u czterech gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików i kotów). U małp należących do gatunku makaka królewskiego nie występowały wady rozwojowe porównywalne do obserwowanych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 400
Glicerol
Aromat pomarańczowy
Sukraloza
Etylu parahydroksybenzoesan (E 214)
Metylu parahydroksybenzoesan sodowy (E 219)
Kwas cytrynowy jednowodny
Cytrynian trisodowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka przed otwarciem

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu

3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce (patrz punkt 6.6).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III o pojemności 75 ml z zamknięciem z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dziecko i identyfikacją otwarcia (polipropylen z wyściółką z ekstrudowanego polietylenu) zawierająca 60 ml roztworu doustnego.

W każdym opakowaniu znajduje się jedna butelka, adapter do butelki z LDPE i biała strzykawka dozująca z polipropylenu o pojemności 10 ml (z dużą skalą podziałki co 1 ml i małą skalą podziałki co 0,25 ml).

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

Bezpieczny sposób obchodzenia się z produktem

Każda osoba mająca styczność z metotreksatem powinna umyć ręce przed i po podaniu dawki. Aby zmniejszyć ryzyko ekspozycji, rodzice i opiekunowie powinni używać jednorazowych rękawic podczas obchodzenia się z metotreksatem.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu metotreksatu ze skórą lub błoną śluzową należy niezwłocznie umyć dokładnie skażone miejsce wodą z mydłem.

Rozlany płyn natychmiast wytrzeć.

Kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny mieć kontaktu z metotreksatem.

Należy zalecić rodzicom, opiekunom i pacjentom, aby przechowywali metotreksat w miejscu niedostępnym dla dzieci, najlepiej w zamkniętej szafce.

Przypadkowe spożycie może mieć dla dzieci skutki śmiertelne.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce, aby zachować nienaruszalność produktu i zmniejszyć ryzyko przypadkowego rozlania.

Należy zachować zwykłą ostrożność podczas zajmowania się cytostatykami.

Instrukcja użycia strzykawki dołączonej do opakowania

1. Najpierw należy włożyć rękawice jednorazowe.
2. Wstrząsnąć butelką.
3. Zdjąć zakrętkę z butelki i mocno wcisnąć adapter na górną część butelki.
4. Końcówkę strzykawki dozującej włożyć do otworu w adapterze.
5. Odwrócić butelkę do góry dnem.
6. POWOLI odciągnąć tłok strzykawki, aby pobrać produkt z butelki do strzykawki, do momentu gdy NAJSZERSZA część białego tłoka zrówna się z czarnym znacznikiem wskazującym wymaganą dawkę. NIE odmierzać do wąskiej końcówki tłoka. Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, czynność należy powtarzać, dopóki pęcherzyki nie zostaną usunięte.
7. Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i ostrożnie wyjąć strzykawkę z adaptera, trzymając ją za korpus, a nie za tłok.
8. Potwierdzić, że dawka w strzykawce jest prawidłowa.
9. Przed podaniem leku upewnić się, że pacjent siedzi prosto lub stoi.

10. Delikatnie umieścić końcówkę strzykawki w ustach pacjenta i skierować ją w stronę wewnętrznej powierzchni policzka.
11. Powoli i delikatnie wcisnąć tłok, aby wstrzyknąć lek na wewnętrzną część policzka. NIE wciskać tłoka zbyt mocno ani nie wstrzykiwać leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła ze względu na możliwość zadławienia. Należy delikatnie odciągnąć tłok do ustalonej pozycji aż zaskoczy na miejsce.
12. Wyjąć strzykawkę z ust pacjenta.
13. Poprosić pacjenta, aby połknął lek, a następnie wypił nieco wody, upewniając się, że w ustach nie ma żadnych pozostałości leku.
14. Pozostawić adapter na butelce i zamknąć ją nakrętką. Upewnić się, że nakrętka jest szczelnie zamknięta.
15. Natychmiast po użyciu umyć strzykawkę bieżącą ciepłą wodą z mydłem i dobrze wypłukać. Należy przytrzymać strzykawkę pod wodą i kilka razy wcisnąć i odciągnąć tłok dopóki wszelkie ślady leku nie zostaną usunięte z wnętrza strzykawki włącznie z jej końcówką. Następnie należy rozdzielić tłok i korpus strzykawki i dokładnie umyć je ciepłą wodą z mydłem. Następnie należy je starannie wypłukać ZIMNĄ wodą i strząsnąć nadmiar wody przed wytarciem do sucha czystym ręcznikiem papierowym. Tłok i korpus strzykawki należy przechowywać w czystym suchym pojemniku z lekiem i powtórnie zmontować przed następnym użyciem. Wszystkie części strzykawki powinny być całkowicie suche zanim zostaną użyte do podania następnej dawki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Therakind (Europe) Limited
Paramount Court,
Corrig Road,
Sandyford Business Park,
Dublin 18,
D18 R9C7
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1172/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 marca 2017 r.
Data ostatniego odnowienia pozwolenia: 22 listopada 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.03.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu>)