

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebtrexat, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu (w postaci 21,94 mg metotreksatu disodowego).
Każda ampułko-strzykawka z 0,375 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 0,625 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 0,75 ml roztworu zawiera 15 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 0,875 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 1 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 1,125 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 1,25 ml roztworu zawiera 25 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 1,375 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka z 1,5 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,18 mmol/ml sodu (4,13 mg/ml sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Klarowny, żółtawy roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych.
- Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne.
- Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Ebtrexat (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i łuszczyca produkt Ebtrexat (metotreksat) **należy stosować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Ebtrexat (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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

Ebetrexat wstrzykuje się raz w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że Ebetrexat podawany jest **tylko raz w tygodniu**. Zaleca się wybór jednego dnia w tygodniu, jako „dnia podawania leku”.

Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Ebetrexat należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawanych podskórnio, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg. Podawanie dawek większych niż 20 mg na tydzień może wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowaniem czynności szpiku kostnego. Reakcji na leczenie można spodziewać się po upływie około 4-8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych dotyczących dożylnego podawania produktu leczniczego dzieciom i młodzieży, podawanie pozajelitowe należy ograniczyć do wstrzyknięć podskórnych i domięśniowych.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do poradni reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji.

Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5 do 10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnio, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

W razie konieczności dawkę należy zwiększać, nie przekraczając maksymalnej zalecanej tygodniowej dawki 25 mg. W wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie, ale nie należy wtedy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 30 mg ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia toksyczności metotreksatu.

Zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby

Ebetrexat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	% dawki należnej do podania
>50	100%
20-50	50%
<20	Nie wolno stosować produktu leczniczego Ebetrexat

Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby, szczególnie spowodowanymi przez alkohol. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l), patrz punkt 4.3.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki leku ze względu na osłabienie wraz z wiekiem czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.

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

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego w niektórych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Czas trwania leczenia i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Roztwór do wstrzykiwań Ebetrexat można podawać domięśniowo, dożylnie lub podskórną (dzieciom i młodzieży tylko podskórną lub domięśniowo).

U dorosłych dożylną podanie produktu leczniczego wykonuje się w postaci szybkiego wstrzyknięcia (bolus). Patrz także punkt 6.6.

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć.

Należy stosować wyłącznie roztwory klarowne, bez wytrąconych cząstek.

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu metotreksatu ze skórą i błoną śluzową! W razie zanieczyszczenia miejsce kontaktu należy natychmiast przemyć dużą ilością wody! Patrz punkt 6.6.

Leczenie produktem Ebetrexat reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ciężkich postaci łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów jest długotrwałe.

Reumatoidalne zapalenie stawów

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 4-8 tygodniach. Po przerwaniu leczenia objawy mogą powrócić.

Ciężkie postaci łuszczycy zwykłej i łuszczycowego zapalenia stawów

Na ogół odpowiedzi na leczenie można oczekiwać po 2-6 tygodniach. W zależności od obrazu klinicznego oraz zmian w wynikach badań laboratoryjnych leczenie należy kontynuować lub przerwać.

Uwaga:

Podczas zmiany sposobu podawania metotreksatu z doustnego na parenteralny może być konieczne zmniejszenie jego dawki ze względu na zmienną biodostępność po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego lub folinowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Ebetrexat jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby, jeśli stężenie bilirubiny w surowicy wynosi >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l), patrz także punkt 4.2,

- nadużywania alkoholu,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl, patrz także punkty 4.2 i 4.4),
- chorób układu krwiotwórczego w wywiadzie, takich jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia lub istotna klinicznie niedokrwistość,
- niedoborów odporności,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, takich jak gruźlica i zakażenie HIV,
- zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzonej czynnej choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy,
- ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- jednoczesnych szczepień żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy Ebetrexat należy stosować **raz w tygodniu**, nie codziennie.

Niewłaściwe stosowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich, potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych. Należy poinformować o tym personel medyczny i pacjentów.

Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, na skutek **omyłkowego podawania codziennie** tygodniowej dawki metotreksatu.

Ze względu na możliwość toksycznego działania na wątrobę, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować dodatkowych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy również unikać albo znacznie ograniczyć spożycie alkoholu (patrz punkt 4.5).

Czynność nerek

W obecności czynników ryzyka (tj. zaburzenia czynności nerek, nawet graniczne) nie zaleca się jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na możliwość nasilenia działania toksycznego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczenie metotreksatem wymaga zachowania ostrożności i zastosowania mniejszych dawek ze względu na opóźniona eliminacja metotreksatu (patrz punkt 4.2).

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń czynności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak zaburzenia czynności nerek (aż do niewydolności nerek). Istnieją doniesienia o wystąpieniu ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem, po zastosowaniu razem z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Podczas leczenia metotreksatem możliwe jest pogorszenie czynności nerek ze zwiększeniem wartości niektórych wskaźników laboratoryjnych (stężenie kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego w surowicy).

Toksyczne działanie na przewód pokarmowy

Stany prowadzące do odwodnienia (wymioty, biegunka, 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.

Metotreksat a wysięk opłucnowy/wodobrzusze

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, co może spowodować nieoczekiwane działanie toksyczne.

U pacjentów z wysiękiem do opłucnej i otrzewnej należy dokonać drenażu przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem.

Szczególną ostrożność należy z zasady zachować u pacjentów z cukrzycą insulinozależną i z zaburzeniami czynności płuc.

Zakażenie lub stany związane z układem odpornościowym

Ze względu na możliwość działania na układ odpornościowy, metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych.

Z tego względu należy unikać stosowania żywych szczepionek podczas leczenia metotreksatem. Istnieją doniesienia o przypadkach ospy krowiej u leczonych metotreksatem pacjentów szczepionych przeciwko ospie.

Metotreksat powodował uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B lub zaostrzenie zakażenia wątroby typu C, również zakończone zgonem. Niektóre przypadki uaktywnienia wirusowego zapalenia wątroby typu B miały miejsce już po odstawieniu metotreksatu. Do oceny istniejącej wcześniej choroby wątroby u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych. Na podstawie ich wyników można wnioskować, czy metotreksat jest odpowiednim lekiem dla danego pacjenta.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku utajonych, przewlekłych zakażeń, takich jak półpasiec lub gruźlica, ze względu na możliwość uczynnienia choroby.

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym pneumocystoza, która może prowadzić do zgonu.

Toksyczne działanie na płuca

Powikłania płucne, wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel, duszność (aż do duszności spoczynkowej), ból w klatce piersiowej, gorączka, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym występujące podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, które mogą prowadzić do zgonu.

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).

Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, leczenie metotreksatem należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć dokładne badania w celu odróżnienia ich od choroby zapalnej (w tym zapalenia płuc).

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.

Toksyczne działanie na skórę

Odnotowano występowanie ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem alergicznych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów stosujących metotreksat zaobserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nasiloną reakcją związaną z oparzeniem słonecznym (patrz punkt 4.8). Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promienie UV, chyba że jest to wskazane z medycznego punktu widzenia. Pacjenci powinni stosować odpowiednią ochronę przeciwsłoneczną, aby chronić siebie przed intensywnym światłem słonecznym

Podczas stosowania metotreksatu może wystąpić nawrót zapalenia skóry wywołanego przez

radioterapię lub oparzenie słoneczne (tzw. „reakcja z przypomnienia”).

Skórne zmiany łuszczykowe mogą się nasilić podczas napromieniania światłem UV i jednoczesnego podawania metotreksatu.

Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które ustępowały w niektórych przypadkach po przerwaniu leczenia metotreksatem. Jeśli chłoniak nie ustąpi samoistnie, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytostatykiem. W nowszym badaniu nie stwierdzono zwiększenia częstości chłoniaków podczas leczenia metotreksatem. Dożylnie podawanie metotreksatu może spowodować wystąpienie ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii (nieprawidłowych zmian w mózgu) prowadzących do zgonu.

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.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Notowano przypadki zgonów w wyniku omyłkowego codziennego przyjmowania przez pacjentów (zwłaszcza w podeszłym wieku) tygodniowej dawki metotreksatu. Ponadto należy często kontrolować, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, czy nie występują wczesne objawy działania toksycznego. Dawkę metotreksatu należy dostosować ze względu na starszy wiek i zmniejszoną czynność wątroby i nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Leczenie metotreksatem dzieci i młodzieży powinien rozpoczynać i kontrolować specjalista z odpowiednim doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu zaburzeń objętych wskazaniami do stosowania.

Płodność i czynności rozrodcze

Płodność

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

Działanie teratogenne – ryzyko zaburzeń rozrodczości

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

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn – patrz punkt 4.6.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Stan pacjentów leczonych metotreksatem należy ściśle kontrolować w celu możliwie szybkiego rozpoznania objawów zatrucia.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), stężenie bilirubiny
- stężenie albuminy w surowicy
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w razie konieczności)

- badania czynności nerek (z klirensiem kreatyniny w razie konieczności)
- serologiczne badanie zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne).

Podczas leczenia (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 lub w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia metotreksatu (np. na skutek odwodnienia) albo zwiększonej toksyczności metotreksatu.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.

3. Badania czynności wątroby

Należy unikać rozpoczęcia leczenia lub przerwać leczenie, jeśli stwierdzono jakiegokolwiek utrzymujące się lub znaczne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby.

U 13-20% pacjentów opisywano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie oraz (rzadziej) marskość wątroby, mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność aminotransferaz jest prawidłowa. Dlatego, oprócz testów czynnościowych wątroby, należy rozważyć wykorzystanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych do monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozważyć indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące u pacjenta, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożycie alkoholu, utrzymującą się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, wrodzone choroby wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzycę, otyłość i wcześniejszą styczność z lekami lub substancjami hepatotoksycznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, jeśli nie 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.

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. Kontrolowanie czynności nerek/stężenia kreatyniny w surowicy

W razie zwiększenia stężenia kreatyniny należy zmniejszyć dawkę metotreksatu. Metotreksatu nie należy stosować, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl.

W przypadku granicznej czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) należy zwiększyć częstość i dokładność kontroli, zwłaszcza gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy.

5. Zebranie wywiadu w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc, a w razie konieczności badanie ich czynności

Uwagi

Ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet prowadzących do zgonu działań toksycznych pacjenci muszą być dokładnie poinformowani o ryzyku (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego) i o zalecanych środkach bezpieczeństwa. Należy ich poinformować 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.

Specjalna uwaga

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

Jedna dawka produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że zasadniczo „nie zawiera sodu“.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (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 leki, jednak wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej (tj. omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol) może prowadzić do opóźnienia lub zahamowania wydalania metotreksatu przez nerki i spowodować zwiększenie jego stężenia w osoczu z klinicznymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami działania toksycznego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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 (tj. leflunomid, azatiopryna, sulfasalazyna i retinoidy) należy ściśle kontrolować ze względu na możliwość nasilenia działania hepatotoksycznego. Podczas leczenia produktem Ebetrexat należy unikać spożywania alkoholu.

Salicylany, fenylobutazon, fenytoina, barbiturany, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne aminofenazonu, 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, glikopeptydy, sulfonamidy i cefalotyna mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy. Cyprofloksacyna zmniejsza sekrecję kanalikową, dlatego jej stosowanie razem z metotreksatem należy uważnie kontrolować.

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 metamizolu i metotreksatu może nasilać hematotoksyczne działanie metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zatem unikać jednoczesnego podawania tych produktów.

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 produktu leczniczego Ebetrexat i innych przeciwreumatycznych produktów leczniczych (np. soli złota, penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, azatiopryny, cyklosporyny) 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.

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.

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

Podczas leczenia metotreksatem nie należy szczepić pacjenta żywymi szczepionkami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia metotreksatem lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy udzielić jej porad medycznych dotyczących ryzyka szkodliwego

wpływu leczenia na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na rozrodczość, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne u ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. dotyczących twarzoczaszki, układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego lub kończyn).

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

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja u kobiet

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

Antykoncepcja u mężczyzn

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

W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka kobiecego i może działać szkodliwie na karmione niemowlę, dlatego stosowanie produktu leczniczego w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli stosowanie metotreksatu w okresie laktacji jest konieczne, przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że

w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić objawy niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak uczucie zmęczenia i zawroty głowy, zaburzające w pojedynczych przypadkach zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Dotyczy to zwłaszcza picia alkoholu w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ebetrexat zależy od dawki i częstości podawania. Ciężkie działania niepożądane mogą występować jednak nawet po podaniu małych dawek metotreksatu, dlatego podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta w krótkich odstępach czasu.

Większość działań niepożądanych jest przemijająca, jeśli zostaną wcześniej rozpoznane. W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie metotreksatu i wdrożyć odpowiednie postępowanie (patrz punkt 4.9). Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie z zachowaniem ostrożności, po dokonaniu wnikliwej oceny konieczności dalszego leczenia oraz ze świadomością możliwego nawrotu działań toksycznych.

Działania niepożądane w poniższej tabeli zostały przedstawione według częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Półpasiec	Posocznica	Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zapalenie wątroby	Zakażenia oportunistyczne (mogą być śmiertelne w niektórych przypadkach), zakończona zgonem posocznica, histoplazmoza i kryptokokoza, nokardioza, rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenia wywołane przez wirus cytomegalii, w tym zapalenie płuc, reaktywacja

						zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia	Niedokrwistość megaloblastyczna	Ciężkie zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”)	Limfadenopatia, eozynofilia i neutropenia ²
Zaburzenia układu immunologicznego			Ciężkie reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego		Hipogammaglobulinemia	Immunosupresja, gorączka ³ , alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Cukrzyca			
Zaburzenia psychiczne			Depresja	Wahania nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje	Porażenie połowicze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, splątanie, napady drgawek, leukoencefalopatia/encefalopatia (po podaniu pozajelitowym)	Porażenie, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja	Ból, osłabienie mięśni kończyn, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, odczyn oponowy (porażenie, wymioty), parestezje lub niedoczulica	
Zaburzenia oka				Ciężkie zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zamglony obraz), ciężka dystopia o nieznanym podłożu	Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca				Niedociśnienie tętnicze	Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy,	

					tamponada osierdzia	
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń krwionośnych (jako objaw ciężkiej toksyczności)	Zdarzenia zakrzepowozatorowe ⁴		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami ⁵	Zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy	Zapalenie gardła, zatrzymanie oddechu	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa	Krwawienie pęcherzykowe
Zaburzenia żołądka i jelit ⁶	Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła ⁷	Biegunka ⁷	Owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki	Zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł	Krwawe wymioty,	Niezakaźne zapalenie otrzewnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny		Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby ⁸ ; zmniejszenie stężenia albumin w surowicy	Ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę	Ostra martwica wątroby	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, rumień, świąd	Pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, guzki pometotrekso-towe bolesność zmian łuszczykowych, ciężkie reakcje toksyczne, opryszczko-	Nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne	Ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja	Zaburzenia gojenia ran, łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)

			podobne wykwyty na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), reakcje nadwrażliwości na światło.			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza	Złamania z przeciążenia		Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może być z krwiomoczem), bolesne oddawanie moczu	Azotemia	Białkomocz	
<u>Ciąża, poróg i okres okołoporodowy</u>			Wady wrodzone u płodu	Poronienie	Śmierć płodu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy	Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, które ustępują po zakończeniu leczenia	Zaburzenia oogenezy, spermatogenezy, zanik popędu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Po podaniu domięśniowym mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanki (powstanie jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania		Gorączka ⁹	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

¹ W wielu przypadkach ustępował po przerwaniu stosowania metotreksatu.

- ² Pierwszymi objawami tych zagrażających życiu powikłań mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i krwotok skórny. Jeśli liczba krwinek znacząco się zmniejszy, stosowanie metotreksatu należy niezwłocznie przerwać.
- ³ Wymaga ustalenia, czy o podłożu bakteryjnym, czy spowodowana posocnicą grzybiczą!
- ⁴ W tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń siatkówki, zatorowość płucna.
- ⁵ niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.
- ⁶ Jeśli wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.
- ⁷ Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu.
- ⁸ Występuje często mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych.
- ⁹ Podskórne podanie metotreksatu jest dobrze tolerowane. Obserwowano dotąd tylko lekkie reakcje skórne, których liczba zmniejszała się podczas trwania leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Do działań niepożądanych obserwowanych zazwyczaj podczas stosowania większych dawek metotreksatu we wskazaniach onkologicznych należą:

Niezbyt często: ciężka nefropatia, niewydolność nerek

Bardzo rzadko: nietypowe odczucia w obrębie czaszki, przemijająca utrata wzroku

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> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Doświadczenie po wprowadzeniu metotreksatu do obrotu wskazuje, że przypadki przedawkowania występują zazwyczaj po podaniu doustnym, ale również po podaniu dożylnym lub domięśniowym. W raportach dotyczących przedawkowania metotreksatu stosowanego doustnie dawka tygodniowa omyłkowo przyjmowana była codziennie (w dawce jednorazowej lub podzielonej na kilka dawek). Objawy po przedawkowaniu doustnym dotyczą głównie układu krwiotwórczego oraz przewodu pokarmowego.

Do objawów przedawkowania należą leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, uogólnione 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 posocnicę, wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczną.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest specyficzną odtrutką neutralizującą niepożądane działania toksyczne metotreksatu.

Jeśli po zastosowaniu małej dawki metotreksatu zmniejszy się liczba leukocytów, można niezwłocznie podać dożylnie lub domięśniowo folinian wapnia w dawce 6-12 mg i powtarzać ten zabieg kilkakrotnie (co najmniej 4 razy) w odstępach 3 do 6 godzin.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu stosując ostrą, przerywaną hemodializę 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 immunomodulujące; leki o działaniu immunosupresyjnym; inne leki o działaniu immunosupresyjnym. Kod ATC: L04AX03

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. 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 i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym metotreksat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. Gdy metotreksat podawany jest w małych dawkach (7,5 do 80 mg/m² pc.), jego średnia biodostępność wynosi około 70%, chociaż możliwe są znaczne różnice między- i wewnątrzosobnicze (25-100%). Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są w ciągu 1-2 godzin. Po podaniu podskórnym, domięśniowym i dożylnym biodostępność metotreksatu jest podobna. 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 z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem lub innymi stanami zwiększającymi objętość tzw. trzeciej przestrzeni, okres półtrwania może być do 4 razy dłuższy. Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

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 wydalane z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie 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
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie badano zgodności z innymi produktami, dlatego nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata
Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu. Patrz punkt 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ebetrexat jest dostępny w ampułko-strzykawkach z bezbarwnego szkła (typ I) o pojemności 1,25 ml (dla objętości 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml i 0,875 ml), o pojemności 2,25 ml (dla objętości 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml i 1,375 ml) oraz o pojemności 3,0 ml (dla objętości 1,5 ml), zamkniętych korkiem z gumy bromobutylowej, pełniącym funkcję tłoka.
Każde pudełko tekturowe zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml lub 1,5 ml roztworu do wstrzykiwań, igły jednorazowego użytku z zabezpieczającą obudową lub bez obudowy oraz gaziki nasączone alkoholem.
Opakowania zbiorcze zawierają 4, 5, 6, 12 lub 30 ampułko-strzykawek (po 1 ampułko-strzykawce w tekturowym pudełku).

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Obchodzenie się z produktem 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 produktu Ebetrexat.

Tylko do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.10.2009 r.
Data przedłużenia ważności pozwolenia: 5.11.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.09.2024 r.