

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu (*Methotrexatum*).

1 fiolka 1 ml zawiera 10 mg metotreksatu.

1 fiolka 5 ml zawiera 50 mg metotreksatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera około 3,74 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny, żółtawy roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, nieziarniczy chłoniak złośliwy (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości.
- Oporna na inne leczenie łuszczyca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Metotreksat może być podawany domięśniowo, dożylnie (bolus lub wlew), dokanałowo i dotętniczo. Dawkowanie oparte jest na masie ciała lub powierzchni ciała pacjenta, z wyjątkiem podania dokanałowego, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml. W przypadku obniżenia wartości parametrów hematologicznych, zaburzeń wątroby lub nerek dawki należy zmniejszyć. Duże dawki (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym przez okres nie dłuższy niż 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie.

Metotreksat stosuje się z pozytywnym skutkiem w leczeniu wielu różnych chorób nowotworowych, w monoterapii oraz w połączeniu z innymi środkami cytotoksycznymi, hormonami, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi. Dlatego też schematy dawkowania w zależności od zastosowania klinicznego mogą być bardzo zróżnicowane, szczególnie w przypadku dawek większych niż 150 mg/m² pc. Stosując takie dawki, należy podać pacjentowi folinian wapnia w celu ochrony przed toksycznym działaniem metotreksatu na komórki prawidłowe.

Schematy dawkowania ochronnego folinianu wapnia zależą od podanej dawki metotreksatu. Zwykle stosuje się do 150 mg w dawkach podzielonych, w ciągu 12-24 godzin, we wstrzyknięciu

domięśniowym, w dożylnym wstrzyknięciu w postaci szybkiego wlewu (bolus), albo we wlewie dożylnym lub doustnie i następnie 12-25 mg domięśniowo, dożylnie lub 15 mg doustnie (jedna kapsułka), co sześć godzin przez następne 48 godzin. Leczenie osłonowe zaczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia wlewu z metotreksatem. Jeśli zastosowano mniejsze dawki metotreksatu (mniej niż 100 mg), wystarczy podać jedną kapsułkę (15 mg) folinianu wapnia co sześć godzin przez 48 do 72 godzin.

Podane niżej schematy dawkowania metotreksatu należy traktować jedynie jako przykłady.

Białaczka

- 3,3 mg/m² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz na dobę przez 4-6 tygodni.
- 2,5 mg/kg mc. co drugi tydzień.
- 30 mg/m² pc./tydzień w leczeniu podtrzymującym.
- Schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m² pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzany co 1-3 tygodnie.
- 20 mg/m² pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz w tygodniu.

Rak piersi

- 40 mg/m² pc. dożylnie w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi w 1. dniu lub w 1. i 3. lub w 1. i 8. lub 3 razy w roku.

Nabłoniak kosmówkowy złośliwy

- 15-30 mg w ciągu doby przez 5 dni z przerwami w leczeniu wynoszącymi jeden tydzień lub więcej.

Łuszczyca

Zalecana początkowa dawka w łuszczycy wynosi 7,5 mg raz w tygodniu.

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat)

W leczeniu opornej na inne leczenie łuszczycy Methotrexat-Ebewe (metotreksat) **należy stosować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Lekarz przepisujący lek powinien określić na receptie dzień jego przyjmowania.

Efekt leczniczy osiągany jest zwykle w ciągu 4-6 tygodni lub dłużej, a stan pacjenta poprawia się w ciągu następnych 8-10 tygodni lub dłużej. Jeśli po 6 tygodniach nie zostanie uzyskany efekt terapeutyczny, a jednocześnie nie obserwuje się działania toksycznego, dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg/tydzień.

Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg.

Stosowanie metotreksatu u pacjentów z łuszczycą umożliwia powrót do standardowego leczenia miejscowego z zadowalającym skutkiem. Dodatkowo, w celu wykrycia jakichkolwiek objawów idiosynkrazji, tydzień przed rozpoczęciem leczenia można podać jedną dawkę, tzw. początkową dawkę testową.

Pacjenta należy poinformować o ryzyku związanym z leczeniem, a lekarz klinicysta powinien zwrócić szczególną uwagę, czy nie doszło do toksycznego działania na wątrobę, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem i powtarzając je co 2-4 miesiące w jego trakcie. Większe dawki wymagają uważnego długotrwałego monitorowania możliwych działań toksycznych na wątrobę, szpik kostny i płuca.

Należy jednocześnie podawać kwas foliowy (1-2 mg na dobę) lub folinowy (2,5-5 mg raz na tydzień,

8-12 godzin po podaniu metotreksatu), aby zmniejszyć ryzyko długotrwałych działań toksycznych metotreksatu. Kwas foliowy lub kwas folinowy (folinian wapnia) w zalecanych dawkach nie wpływają na skuteczność metotreksatu.

Paracetamol lub kwas acetylosalicylowy można stosować z metotreksatem wyłącznie z zachowaniem ostrożności, gdyż stosowane jednocześnie często powodują zaburzenia czynności wątroby. Zaburzenia te rzadziej występują podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaburzenia czynności wątroby.

Uszkodzenie wątroby (spowodowane nadużywaniem alkoholu lub inne przewlekłe choroby wątroby).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) dla małych dawek metotreksatu (< 100 mg/m² pc.), patrz punkty 4.2 i 4.4.

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) dla średnich i dużych dawek metotreksatu (>100 mg/m² pc.), patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii).

Ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia.

Zaburzenia czynności układu odpornościowego.

Nadużywanie alkoholu.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych, patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu) podczas leczenia metotreksatem, należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia.

Pacjentów należy poinformować o możliwych korzyściach z leczenia metotreksatem i związanym z nim ryzykiem (w tym o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych działania toksycznego). Ponadto należy poinstruować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz niezbędnej obserwacji takich objawów (z włączeniem wykonywania regularnych badań laboratoryjnych).

Odstawienie metotreksatu nie zawsze prowadzi do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.

Podczas leczenia metotreksatem należy oznaczać jego stężenie w surowicy.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusze, okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji z osocza jest wydłużony. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia nadmiar płynu należy usunąć, stosując

punkcję lub drenaż.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Metotreksat może zahamować hemopoezę, powodując niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenię, leukopenię, neutropenię i (lub) małopłytkowość.

Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i w obrębie skóry.

Długotrwałe leczenie może spowodować niedokrwistość megaloblastyczną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Czynność wątroby

Ze względu na działanie hepatotoksyczne, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków, które działają lub mogą działać hepatotoksycznie. W trakcie leczenia należy również unikać spożywania alkoholu.

Metotreksat może spowodować (zazwyczaj tylko po długotrwałym stosowaniu) ostre zapalenie wątroby i przewlekłą, zagrażającą życiu hepatotoksyczność (zwłóknienie i marskość). Często obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zazwyczaj przemijające i bezobjawowe, bez objawów rozwijających się chorób wątroby.

Metotreksat powodował uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B i 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.

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

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, gdyż podczas leczenia metotreksatem notowano pojedyncze przypadki marskości wątroby bez wcześniejszego zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Czynność nerek

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększonych, dłużej utrzymujących się stężeń metotreksatu w surowicy krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) leczenie metotreksatem wymaga zachowania ostrożności i zastosowania mniejszych dawek ze względu na opóźnioną eliminację metotreksatu (patrz punkt 4.2). W przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niewydolność nerek, w tym łagodna niewydolność nerek, nie zaleca się jednoczesnego stosowania metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Leczenie metotreksatem może być przyczyną pogorszenia czynności nerek ze zwiększeniem wartości wyników niektórych badań laboratoryjnych (stężenie kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego w surowicy) i ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem. Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim wypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

Zaburzenia żołądka i jelit

W razie wystąpienia wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej lub biegunki, krwawych wymiotów, czarnego zabarwienia stolca lub obecności krwi w stolcu, leczenie należy przerwać ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu wskutek perforacji jelit.

Układ odpornościowy

Podczas leczenia metotreksatem mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, w tym zagrażające życiu zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, które może prowadzić do zgonu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z objawami płucnymi.

Ze względu na możliwe działanie na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki badań immunologicznych i osłabiać odpowiedź na szczepienie. Szczepienia wykonywane w trakcie stosowania metotreksatu mogą okazać się nieskuteczne.

Ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia u pacjentów leczonych metotreksatem nie należy stosować żywych szczepionek.

Czynność płuc

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności płuc.

Powikłania płucne (wysięk płucny, zapalenie pęcherzyków płucnych lub zapalenie płuc z takimi objawami, jak kaszel (również suchy), gorączka, złe samopoczucie ogólne, ból w klatce piersiowej, duszność, niedotlenienie i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej występujące podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, które mogą prowadzić do zgonu. W badaniach wycinków tkanki płucnej stwierdzano różne zmiany (np. obrzęk śródmiąższowy, nacieki komórek jednojądrzastych lub ziarniniaki nieserowaciejące). Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, leczenie metotreksatem należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć dokładne badania w celu wykluczenia podłoża zapalnego i nowotworowego. Wywołane działaniem metotreksatu choroby płuc mogą rozwinąć się w dowolnym czasie leczenia, nie zawsze są odwracalne i opisywano ich przypadki po zastosowaniu małej dawki 7,5 mg na tydzień.

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.

Skóra i tkanka podskórna

Jednorazowe lub wielokrotne podawanie metotreksatu powodowało ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Zgłaszano występowanie martwicy naskórka, której w większości przypadków towarzyszyła leukopenia, trombocytopenia i zmiany na błonach śluzowych, w trakcie leczenia metotreksatem (patrz punkt 4.8). Obraz kliniczny tej reakcji skórnej może przypominać zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Pacjentów należy poinformować, jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich niepożądanych reakcji skórnych oraz że w razie zauważenia jakichkolwiek wskazujących na nie objawów przedmiotowych lub podmiotowych należy niezwłocznie zgłosić się do swojego lekarza. Stosowanie metotreksatu należy przerwać niezwłocznie w razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych sugerujących te reakcje i wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku martwicy naskórka opisano interwencję z zastosowaniem kwasu folinowego. Nie należy ponownie wdrażać stosowania metotreksatu, chyba że rozpoznanie SJS i TEN zostanie wykluczone.

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

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zakażeniami. Jego stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznanym lub potwierdzonym laboratoryjnie zespołem niedoboru odporności.

Nowotowory

Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które w niektórych przypadkach ustępowały po przerwaniu leczenia metotreksatem. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie nieustąpienia powikłania wdrożyć odpowiednie leczenie.

Układ nerwowy

Dożylne podawanie metotreksatu może spowodować wystąpienie ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii (nieprawidłowych zmian w mózgu) prowadzących do zgonu.

Opisywano również przypadki leukoencefalopatii u pacjentów otrzymujących metotreksat doustnie.

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.

Suplementacja kwasu foliowego

Niedobór kwasu foliowego może zwiększyć toksyczność metotreksatu (patrz punkt 4.5).

Płodność i czynności rozrodcze

Płodność

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić możliwy wpływ na płodność z pacjentem w wieku rozrodczym płci żeńskiej, jak i męskiej.

Ze względu na ryzyko działania genotoksycznego pacjenci leczeni metotreksatem nie powinni planować ojcostwa podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Powinni oni uzyskać poradę dotyczącą możliwości konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ metotreksat może być genotoksyczny w dużych dawkach. Kobiety planujące ciążę powinny zostać skierowane przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem do poradni genetycznej.

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 możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone (patrz punkt 4.6).

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe 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.

Szczególne informacje dotyczące leczenia nowotworów

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty w dziedzinie onkologii, doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej, w tym metotreksatu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W leczeniu choroby nowotworowej podawanie metotreksatu należy kontynuować tylko wtedy, gdy możliwa korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego.

U pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną metotreksat może wywoływać ból w lewym nadbrzuszu (zapalenie torebki śledziony na skutek rozpadu komórek białaczkowych).

Należy pamiętać, że stosowanie produktów leczniczych o działaniu mielotoksycznym, a także napromienianie obejmujące szpik kostny, może spowodować zmniejszenie rezerwy szpikowej. Skutkiem tego możliwe jest zwiększenie wrażliwości szpiku na działanie metotreksatu i nasilone hamowanie czynności układu krwiotwórczego. W razie konieczności podczas długotrwałego leczenia metotreksatem należy wykonywać badanie szpiku.

Podczas długotrwałego stosowania metotreksatu należy wykonywać, jeśli to konieczne, biopsje szpiku.

Układ nerwowy

U pacjentów poddawanych wcześniej napromienianiu czaszki opisywano rozwój leukoencefalopatii po podawaniu metotreksatu drogą dożylną. Przewlekła leukoencefalopatia występowała również u pacjentów bez wcześniejszego napromieniania czaszki, którzy otrzymywali wielokrotne duże dawki metotreksatu razem z folinianem wapnia. Wykazano, że jednoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe leczenie metotreksatem zwiększa częstość leukoencefalopatii (patrz także punkt 4.8).

Po podaniu dokanałowym należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksycznego działania metotreksatu (uszkodzenie OUN, podrażnienie mózgu, przemijające lub trwałe porażenie, encefalopatia).

Obserwowano przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych o różnym nasileniu, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar, u pacjentów (głównie młodzieży i młodych dorosłych) otrzymujących dokanałowo metotreksat w skojarzeniu z cytarabiną podawaną dożylnie.

Podczas leczenia metotreksatem w dużych dawkach obserwowano objawy przemijającego ostrego zespołu neurologicznego, który może objawiać się zaburzeniami zachowania, miejscowymi objawami czuciowo-ruchowymi (włącznie z przemijającą utratą wzroku) i nieprawidłowymi odruchami. Dokładna przyczyna takich zaburzeń nie jest znana.

Nowotwory

U pacjentów z szybko rozwijającymi się guzami metotreksat, tak jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, może powodować zespół rozpadu guza. Powikłaniu temu można zapobiec lub je złagodzić przez wdrożenie odpowiedniego farmakologicznego postępowania podtrzymującego.

Nie dowiedziono dotąd korzyści ze stosowania schematów terapeutycznych zawierających duże dawki metotreksatu w leczeniu chorób nowotworowych spoza zatwierdzonych wskazań.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i zaburzenia kości

Radioterapia stosowana w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;
- aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa);
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;
- badania czynności nerek (jeśli to konieczne, z oznaczeniem klirensu kreatyniny);
- serologiczna diagnostyka zapalenia wątroby (typu A, B, C);
- badanie w celu wykluczenia gruźlicy (jeśli to wskazane klinicznie)
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Wskazane może być badanie czynności płuc, jeśli u pacjenta podejrzewa się chorobę płuc lub jeśli dostępne są odpowiednie odniesieniowe wyniki pierwszego badania.

Konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia metotreksatu w surowicy, zależnie do stosowanej dawki lub schematu leczenia, zwłaszcza w trakcie i po zakończeniu terapii metotreksatem w dużej dawce (patrz także punkt 4.9). Można w ten sposób znacząco zmniejszyć działanie toksyczne i śmiertelność związaną z leczeniem metotreksatem.

Szczególnie uważnie należy kontrolować stan pacjentów po wcześniejszej terapii cisplatyną, z wysiękiem opłucnowym, wodobrzuszem, niedrożnością przewodu pokarmowego, odwodnionych, ze zmniejszonym pH moczu lub z zaburzeniami czynności nerek, gdyż istnieje u nich ryzyko zwiększonego stężenia metotreksatu lub stężenie to zmniejsza się z opóźnieniem.

U niektórych pacjentów stwierdza się również opóźnione wydalanie metotreksatu nawet bez zauważalnych przyczyn. Ważne, aby zidentyfikować pacjentów, u których stężenie metotreksatu mogło zwiększyć się w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia metotreksatem, w przeciwnym razie jego toksyczne działanie może być nieodwracalne.

Po terapii metotreksatem (w dawce od 100 mg/m² pc.) należy przeprowadzić ochronne (ratunkowe) leczenie folinianem wapnia. Zależnie od podawanej dawki metotreksatu i czasu trwania infuzji, konieczne mogą być różne dawki folinianu wapnia w celu zapobiegania ciężkim toksycznym działaniom niepożądanym po zastosowaniu metotreksatu.

Ratunkowe podawanie folinianu wapnia należy rozpocząć w ciągu 42 do 48 godzin po podaniu metotreksatu. Stężenie metotreksatu w surowicy należy skontrolować co najmniej po 24, 48 i 72 godzinach i, w razie konieczności, kontynuować oznaczenia w celu ustalenia, jak długo trzeba podawać folinian wapnia.

Podczas leczenia metotreksatem należy stale (od kontroli codziennej do jednego oznaczenia w tygodniu) kontrolować morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi i leukocytów.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z zastosowaniem dużej dawki metotreksatu liczba leukocytów i płytek krwi powinna być powyżej minimalnych wartości określonych w odpowiednim schemacie leczenia (leukocytów od 1000 do 1500/μl, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/ μl).

Nadir liczby krążących leukocytów, neutrofilów i płytek krwi występuje na ogół od 5 do 13 dni po dożylnym podaniu metotreksatu (powrót do wartości prawidłowych następuje po 14-28 dniach). Leukopenia i neutropenia mogą sporadycznie mieć dwie fazy: pierwszą w dniach od 4. do 7. oraz drugą po 12-21 dniach.

Należy regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek oraz wykonywać badanie moczu.

U 13-20% pacjentów leczonych metotreksatem stwierdza się przemijające, 2-3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferaz, które zazwyczaj nie jest podstawą do zmiany schematu leczenia. Jednak utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może być objawem ciężkiego toksycznego działania na wątrobę. Jeśli zwiększona aktywność enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. U pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami czynności wątroby należy odstawić metotreksat. Ocena aktywności enzymów nie pozwala na wiarygodne prognozowanie morfologicznych zmian w wątrobie, tzn. nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz może rozwinąć się zwłóknienie lub (rzadziej) marskość wątroby, wykrywane w badaniu histologicznym.

W celu wczesnego wykrycia możliwych zaburzeń wydalania metotreksatu, zaleca się skontrolowanie stężenia kreatyniny, mocznika i elektrolitów w 2. i 3. dniu stosowania produktu leczniczego, zwłaszcza w dużej dawce.

W razie stwierdzenia zaburzeń czynności nerek (tj. znaczące działania niepożądane po poprzednim leczeniu metotreksatem lub zatrzymanie moczu), należy oznaczyć klirens kreatyniny. Zastosowanie dużych dawek metotreksatu ($>100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest możliwe tylko przy prawidłowym stężeniu kreatyniny (klirens kreatyniny $>80 \text{ mg/ml}$), patrz punkty 4.2 i 4.3.

Ponieważ metotreksat wydalaný jest głównie przez nerki, opóźnienie wydalania (którego można spodziewać się przy zmniejszonym klirensie kreatyniny) może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Jeśli wartość klirensu kreatyniny jest zwiększona, dawkę metotreksatu należy zmniejszyć. Nie należy stosować średnich i dużych dawek metotreksatu, jeśli klirens jest mniejszy niż 60 ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.3). Nie należy rozpoczynać leczenia metotreksatem przy pH moczu mniejszym niż 7,0. Przez co najmniej 24 godziny od rozpoczęcia stosowania metotreksatu należy badać alkaliczność moczu poprzez powtarzane pomiary pH (wartości $\geq 6,8$).

Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min , leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać. Zaburzenia czynności nerek lub graniczna czynność nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymagają częstszego badania, zwłaszcza wtedy, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które mogą zaburzać jego wydalanie, powodować uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy.

Podczas infuzji metotreksatu należy kontrolować wydalanie i pH moczu. Jeśli metotreksat stosowany jest w dużej dawce, bezwzględnie konieczne jest dożylne podawanie wystarczającej ilości płynów oraz zapewnienie pH moczu ≥ 7 (alkalizacja moczu) w celu zmniejszenia toksycznego działania na nerki i zapobieganiu rozwojowi niewydolności nerek.

Należy codziennie badać jamę ustną i gardło w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.

Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnym naświetlaniom, w gorszym stanie ogólnym, a także w młodym lub podeszłym wieku.

Częstsze kontrole mogą być konieczne:

- na początku leczenia
- po zmianie dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. NLPZ).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leczenie metotreksatem dzieci wymaga szczególnej ostrożności i powinno przebiegać według schematów opracowanych dla tej grupy pacjentów.

U dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfatyczną dożylne stosowanie metotreksatu w średniej dawce ($1 \text{ g/m}^2 \text{ pc.}$) może mieć ciężkie działanie neurotoksyczne (powodować uszkodzenie układu

nerwowego), objawiające się zazwyczaj uogólnionymi lub częściowymi napadami drgawkowymi. U pacjentów z takimi objawami w badaniach z zastosowaniem obrazowania obserwowano leukoencefalopatię i (lub) zwapnienia w małych naczyniach.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Stosowanie metotreksatu u osób w podeszłym wieku również wymaga ostrożności. Należy często badać, czy nie występują u nich wczesne objawy toksyczności.

Nie oceniono w pełni farmakologii klinicznej metotreksatu u osób w podeszłym wieku. Dawkę metotreksatu należy dostosować do osłabionej na skutek wieku pacjenta czynności wątroby i nerek. Dla pacjentów w starszym wieku (od 55 r.ż.) opracowano częściowo zmodyfikowane schematy leczenia, np. ostrej białaczki limfoblastycznej.

Szczególne informacje dotyczące leczenia łuszczycy

Metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają dostateczne doświadczenie w jego stosowaniu.

Szczególne ostrzeżenia

Lekarz przepisujący lek powinien określić na recepte dzień jego przyjmowania.

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

Pacjenta należy pouczyć, że bardzo ważne jest przestrzeganie zalecenia przyjmowania leku raz na tydzień, a omyłkowe przyjmowanie codziennie zalecanej tygodniowej dawki metotreksatu powodowało toksyczne działanie zakończone zgonem. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, na skutek omyłkowego podawania codziennie tygodniowej dawki metotreksatu.

Toksyczność

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (z ryzykiem zgonu) metotreksat należy stosować tylko w przypadku łuszczycy o ciężkim, przewlekłym i powodującym inwalidztwo przebiegu, niereagującej odpowiednio na inne metody leczenia.

Czynność wątroby

Przewlekła hepatotoksyczność występowała zazwyczaj po długotrwałym (na ogół po co najmniej 2 latach) i po podaniu całkowitej dawki skumulowanej >1,5 g. W badaniach z udziałem pacjentów z łuszczycą wykazano, że działanie toksyczne na wątrobę wiąże się z całkowitą dawką skumulowaną i nasila je nadużywanie alkoholu, otyłość, cukrzyca i zaawansowany wiek. W biopsjach wątroby pobranych po długotrwałym stosowaniu metotreksatu stwierdzano zmiany histologiczne, opisywano również zwłóknienie i marskość.

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.

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

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).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Specjalna uwaga

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

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Stan pacjentów leczonych metotreksatem należy ściśle kontrolować (włącznie z odpowiednim nawodnieniem, alkalinizacją moczu, oznaczeniem stężenia metotreksatu w surowicy i oceną czynności nerek) 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
- badania czynności nerek (z klirensem kreatyniny w razie konieczności)
- serologiczne badanie zapalenia wątroby (typu A, B, C)
- wykluczenie gruźlicy (jeśli to konieczne).
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (w razie konieczności)

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 mniej-więcej co miesiąc. Częstsze badania kontrolne mogą być konieczne podczas zmiany dawki lub w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia metotreksatu.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.
2. Pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.
Należy natychmiast przerwać stosowanie metotreksatu, jeśli wystąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek.
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 produktu leczniczego 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.

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 i klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min (patrz punkt 4.2).

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 działać szkodliwie na układ krwiotwórczy.

5. Zebranie wywiadu w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc, a w razie konieczności badanie ich czynności w razie podejrzenia choroby płuc (np. śródmiąższowego zapalenia płuc), zwłaszcza jeśli istnieją istotne wartości referencyjne od pierwszego badania.

Częstsze badania kontrolne są konieczne:

- w początkowej fazie leczenia
- podczas zwiększania dawki
- gdy zwiększa się ryzyko podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (np. w wyniku odwodnienia, zaburzeń czynności nerek, podawania lub zwiększenia dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, takich jak NLPZ).

Dodatkowe informacje

W trakcie leczenia metotreksatem należy ściśle kontrolować stan pacjentów, aby móc wcześniej wykryć objawy zatrucia.

Stosowanie cytostatyków u osób poddawanych szczepieniu żywymi szczepionkami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia. Dlatego u pacjentów leczonych metotreksatem należy unikać stosowania żywych szczepionek. Istnieją doniesienia o przypadkach ospy krowiej u leczonych metotreksatem pacjentów szczepionych przeciwko ospie.

Cytostatyki mogą osłabiać powstawanie przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie. Produkt Methotrexat-Ebewe przed podaniem dokanałowym należy rozcieńczyć. Zalecane maksymalne stężenie wynosi 5 mg/ml.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

Produkt leczniczy zawiera około 3,74 mg sodu w fiolce 1 ml co odpowiada 0,19 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera około 18,7 mg sodu w fiolce 5 ml co odpowiada 0,95% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zastosowanie podtlenku azotu (gazu rozweselającego) wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, co skutkuje większą toksycznością, np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresją i zapaleniem jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooponowego: ostrą, nieprzewidywalną neurotoksycznością. Pomimo że działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

L-asparaginaza działa antagonistycznie w stosunku do jednocześnie podawanego metotreksatu.

Kolestyramina może zwiększyć pozanerkową eliminację metotreksatu w wyniku zakłócenia krążenia wątrobowego.

Jednoczesne podawanie koncentratu erytrocytów i metotreksatu wymaga szczególnego kontrolowania stanu pacjenta. U pacjentów, u których wykonuje się przetoczenie krwi po podaniu metotreksatu w infuzji przez 24 godziny może wystąpić nasilone działanie toksyczne ze względu na wydłużony czas dużego stężenia metotreksatu w surowicy.

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które powodują niedobór kwasu foliowego i (lub) zmniejszają wydzielanie kanalikowe (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może zwiększyć toksyczność metotreksatu. Dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego.

Z drugiej strony jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, a także preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub jego pochodne może osłabić skuteczność metotreksatu. Duże dawki folinianu wapnia mogą wpłynąć na skuteczność metotreksatu podawanego dokanałowo.

Regularne spożywanie alkoholu lub przyjmowanie produktów leczniczych o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę (tj. azatiopryna, leflunomid, retinoidy [np. etretynat], sulfasalazyna) może zwiększyć ryzyko hepatotoksycznego działania metotreksatu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, którzy podczas leczenia metotreksatem muszą przyjmować produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać picia alkoholu.

W pojedynczych przypadkach podanie kortykosteroidów otrzymującym metotreksat pacjentom z pólpaścem lub neuralgią popólpaścową prowadziło do rozwoju rozsianej postaci pólpaśca.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększyć ryzyko pancytopenii.

Metotreksat może zwiększyć stężenie merkaptopuryn w osoczu, prawdopodobnie na skutek zahamowania ich metabolizmu. Dlatego jednoczesne stosowanie może wymagać dostosowania dawki.

Leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie należy podawać przed lub w trakcie stosowania dużych dawek metotreksatu. Jednoczesne podawanie niektórych NLPZ i dużych dawek metotreksatu prowadzi do zwiększenia i utrzymywania się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może spowodować zgon w wyniku ciężkiego toksycznego działania na układ krwiotwórczy (zahamowanie czynności szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczna) i pokarmowy.

W doświadczeniu na zwierzętach wykazano, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas salicylowy, zmniejszają kanalikowe wydzielanie metotreksatu i zwiększając jego stężenie nasilają działanie toksyczne. Metotreksat w małych dawkach można stosować razem z NLPZ, ale wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. graniczną czynnością nerek) nie zaleca się jednoczesnego stosowania NLPZ i metotreksatu.

Nie badano jednoczesnego stosowania metotreksatu i DMARD (tj. sole złota, penicylamina,

hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna), więc nie można wykluczyć zwiększonego toksycznego działania metotreksatu.

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

Penicyliny i sulfonamidy mogą w pojedynczych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy.

Cyprofloksacyna zmniejsza kanalikowe wydzielanie metotreksatu, dlatego przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

U pacjentów z ostrą białaczką limfocytową obserwowano zmniejszenie stężenia fenytoiny w osoczu podczas indukcji leczenia obejmującego (oprócz prednizonu) winkrystynę, 6-merkaptopurynę i dużą dawkę metotreksatu z folinianem wapnia.

Jednoczesne stosowanie pirymetaminy lub kotrimoksazolu z metotreksatem może spowodować pancytopenię, prawdopodobnie w wyniku dodatkowego hamowania aktywności reduktazy kwasu dihydrofoliowego (patrz wyżej interakcje między sulfonamidami a metotreksatem).

Podawanie prokarbazyny w trakcie terapii z zastosowaniem dużych dawek metotreksatu zwiększa ryzyko zaburzeń czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, pantoprazolu, lanzoprazolu) może spowodować opóźnienie lub zahamowanie nerkowej eliminacji metotreksatu i przez zwiększenie w ten sposób jego stężenia w osoczu wywołać kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe działania toksycznego.

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i dużych dawek metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Radioterapia w trakcie leczenia metotreksatem może zwiększyć ryzyko martwicy tkanek miękkich lub kości.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i dożylnie podawanej cytarabiny może zwiększyć ryzyko ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar.

Metotreksat może zmniejszać klirens jednocześnie stosowanej teofiliny. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu należy regularnie kontrolować stężenie teofiliny w osoczu.

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.

Następujące leki mogą zwiększyć biodostępność metotreksatu (pośrednie zwiększenie dawki) i zwiększyć jego toksyczność w wyniku wypierania go z miejsc wiązania z białkami osocza: pochodne aminofenazonu, kwas p-aminobenzoowy, barbiturany, doksorubicyna, doustne środki antykoncepcyjne, fenylobutazon, fenytoina, probenecyd, salicylany, sulfonamidy, tetracykliny, leki uspokajające, pochodne sulfonilomocznika, penicyliny, prystynamycyna i chloramfenikol. Przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

Penicyliny (np. amoksycylina) mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Następujące produkty lecznicze mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe i nasilać w ten sposób toksyczność metotreksatu (zwłaszcza w zakresie małych dawek): kwas p-aminohipurowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, probenecyd, salicylany, sulfonamidy i inne słabe kwasy organiczne. Należy uważnie kontrolować przebieg skojarzonego leczenia z metotreksatem.

Jednoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu i chemioterapeutyków o potencjalnym działaniu toksycznym na nerki (tj. cisplatyna) może nasilić działanie nefrotoksyczne.

Należy pamiętać, że wcześniejsze podawanie leków, które mogą mieć niekorzystne działanie na szpik kostny (tj. pochodne aminofenazonu, chloramfenikol, fenytoina, pirymetamina, sulfonamidy, trimetoprym z sulfametoksazolem, cytostatyki) może być przyczyną znaczących zaburzeń układu krwiotwórczego podczas leczenia metotreksatem.

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i triamterenu opisywano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszone stężenie folianów.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować żywych szczepionek (patrz punkt 4.4).

Zgodnie z doniesieniami, jednoczesne stosowanie metotreksatu i lewetyracetamu zmniejsza klirens metotreksatu, powodując zwiększone i (lub) utrzymujące się jego stężenie do wartości o potencjalnie toksycznym działaniu. U pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze należy uważnie kontrolować stężenie obu substancji czynnych we krwi.

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

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

Alkaloidy *Vinca* mogą zwiększać wewnątrzkomórkowe stężenia metotreksatu i poliglutaminianów metotreksatu.

Amiodaron powodował wrzodziejące uszkodzenie skóry u pacjentów otrzymujących metotreksat w leczeniu łuszczycy.

U niektórych pacjentów z łuszczycą notowano raka skóry podczas stosowania metotreksatu i PUVA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym - antykoncepcja u kobiet

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

Antykoncepcja u mężczyzn

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

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

Ciąża

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

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

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

- Poronienia samoistne notowano u 42,5% kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (poniżej 30 mg/tydzień), w porównaniu ze wskaźnikiem 22,5%, notowanym u pacjentek z analogiczną chorobą przyjmujących leki inne niż metotreksat.
- Ciężkie 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, zwłaszcza w przypadku typowych dawek stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

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

Jeśli metotreksat stosuje się we wskazaniach onkologicznych, nie należy go podawać w okresie ciąży, zwłaszcza w czasie pierwszego trymestru. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego ryzyka dla płodu. Jeżeli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania metotreksatu, należy poinformować pacjentkę o możliwym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka kobiecego, dlatego w czasie leczenia karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli stosowanie metotreksatu w tym czasie jest konieczne, przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

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

Przed zastosowaniem we wskazaniach onkologicznych kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się przed rozpoczęciem leczenia na konsultację do poradni genetycznej, a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia pobranego przed rozpoczęciem terapii, ponieważ metotreksat w większych dawkach może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu metotreksatu 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. Dotyczy to zwłaszcza picia alkoholu w trakcie leczenia metotreksatem.

4.8 Działania niepożądane

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych ma zazwyczaj związek z wielkością dawki, sposobem podawania metotreksatu i czasem trwania leczenia. Ponieważ ciężkie działania niepożądane mogą występować nawet po podaniu małych dawek metotreksatu i na dowolnym etapie leczenia, podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta w krótkich odstępach czasu. Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześniej rozpoznane. Jednak niektóre ciężkie, wymienione niżej działania niepożądane, mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do nagłego zgonu.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, należy w razie konieczności 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.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są zazwyczaj działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę metotreksatu. Ich nasilenie zależy od zastosowanej dawki, sposobu stosowania i czasu trwania leczenia. Zapalenie błon śluzowych występuje po około 3 do 7 dniach od podania metotreksatu, a leukopenia i małopłytkowość po upływie od 4 do 14 dni. Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są na ogół odwracalne i u pacjentów, u których nie stwierdza się zaburzeń mechanizmów eliminacji, ustępują w ciągu 14 dni (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, leukopenia, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, kaszel, utrata apetytu, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększone stężenie bilirubiny, łysienie, zmniejszony klirens kreatyniny, zmęczenie i złe samopoczucie.

Pierwszym objawem działania toksycznego jest zazwyczaj wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Częstość działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła

Często: półpasiec

Niezbyt często: zakażenia oportunistyczne (które mogą w niektórych przypadkach prowadzić do zgonu)

Rzadko: posocznica (w tym przypadki zakończone zgonem)

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej, kryptokokoza, histoplazmoza, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc), rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, nokardioza, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii**

Częstość nieznana: zapalenie płuc, uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie wirusowego zapalenia wątroby typu C

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: chłoniak złośliwy*

Bardzo rzadko: zespół rozpadu guza*

Częstość nieznana: rak skóry (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Bardzo często: małopłytkowość, leukopenia

Często: niedokrwistość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza

Rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna

Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia (częściowo odwracalna), zaburzenia limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne)

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

Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu 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.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego, zahamowanie czynności układu odpornościowego

Bardzo rzadko: hipogammaglobulinemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: cukrzyca

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja

Rzadko: zmiany nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Często: senność, parestezje lub niedoczulica⁰

Niezbyt często: niedowład połowiczy, splątanie, napady drgawek, encefalopatia/leukoencefalopatia*

Rzadko: niedowład, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja, mielopatia (po podaniu dolędźwiowym)

Bardzo rzadko: miastenia i ból w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym; objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych bez zakażenia (porażenie, wymioty), zaburzenia nerwów czaszkowych

Częstość nieznana: neurotoksyczność, złepne zapalenie pajęczynówki, porażenie poprzeczne, stupor, ataksja, ośpienie, zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego

Dożylne podanie metotreksatu może również prowadzić do ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii prowadzącej do zgonu.

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek

Rzadko: zaburzenia widzenia (również ciężkie), zakrzepica naczyń siatkówki (również ciężka)

Bardzo rzadko: obrzęk okołoozodołowy, zapalenie brzegów powiek, łzawienie na skutek niedostatecznego odprowadzania filmu łzowego i światłowstręt, przemijająca ślepota, utrata wzroku

Częstość nieznana: retinopatia

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zapalenie osierdzia, tamponada osierdzia, wysięk osierdziowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych

Rzadko: niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Bardzo często: kaszel

Często: powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, mogące prowadzić do zgonu, niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem. Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostry obrzęk płuc.

Niezbyt często: zwłóknienie płuc, wysięk płucny

Rzadko: zapalenie gardła; zatrzymanie oddechu, zatorowość płucna

Bardzo rzadko: przewlekła obturacyjna choroba płuc, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem, dusznością i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc

Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej, niedotlenienie, krwawienie pęcherzykowe (notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach)

Zaburzenia żołądka i jelit*

Bardzo często: utrata apetytu, biegunka (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu), ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu)

Niezbyt często: owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, krwotoki, zapalenie trzustki

Rzadko: zapalenie jelit, zapalenie dziąseł, smoliste stolce

Bardzo rzadko: krwawe wymioty

Częstość nieznana: niezakaźne zapalenie otrzewnej, perforacja jelita, zapalenie języka, ostre rozdęcie okrężnicy

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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny

Niezbyt często: toksyczne działanie na wątrobę, stłuszczenie wątroby, przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy

Rzadko: ostre zapalenie wątroby

Bardzo rzadko: ostra martwica wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Często: wysypka, rumień, świąd, wrażliwość na światło, owrzodzenie skóry

Niezbyt często: ciężkie objawy toksyczności: opryszczkopodobne wykwity na skórze, wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)*, pokrzywka, zwiększona pigmentacja skóry, guzki pometotreksatowe, zaburzenia gojenia się ran,

bolesność zmian łuszczykowych, reakcje nadwrażliwości na światło

Rzadko: trądzik, wybroczyny, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej

Bardzo rzadko: czyraczność, teleangiektazje, ostra zanokcica

Częstość nieznana: polekowa reakcja z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie skóry, łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry), martwica naskórka.

Zmiany łuszczykowe mogą się nasilić po jednoczesnej ekspozycji na światło ultrafioletowe.

Stosowanie metotreksatu może być przyczyną nawrotu zapalenia skóry i poparzenia skóry spowodowanego przez napromienianie (tzw. reakcje przypomnienia).

U pacjentów z łuszczyką zgłaszano występowanie owrzodzenia skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza

Rzadko: złamania z przeciążenia

Częstość nieznana: martwica kości, martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Bardzo często: zmniejszony klirens kreatyniny

Niezbyt często: nefropatia, niewydolność nerek, zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może przebiegać z krwimoczem), zaburzenia oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, skąpomocz, bezmocz

Rzadko: hiperurykemia, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, azotemia

Bardzo rzadko: krwimocz, białkomocz

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Niezbyt często: wady wrodzone u płodu

Rzadko: poronienie

Bardzo rzadko: śmierć płodu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy

Rzadko: przemijająca oligospermia, przemijające zaburzenia miesiączkowania

Bardzo rzadko: zaburzenia oogenezy/spermatogenezy*, niepłodność*, zaburzenia cyklu miesiączkowego, utrata libido, impotencja, upławy, ginekomastia

Częstość nieznana: zaburzenia układu moczowo-płciowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie, złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka

Bardzo rzadko: dreszcze

Częstość nieznana: martwica w miejscu podania, obrzęk

* Informacja na temat ciężkich działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

⁰ Występujące bardzo rzadko w przypadku stosowania małych dawek metotreksatu.

Po podaniu **domięśniowym** mogą wystąpić działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (odczucie pieczenia) lub uszkodzenie (powstawanie ropnia jałowego, uszkodzenie tkanki tłuszczowej).

Podanie **podskórne** metotreksatu jest dobrze tolerowane. Obserwowano tylko łagodne reakcje skórne, zmniejszające się w trakcie leczenia.

Działania niepożądane związane z podaniem dokanałowym

Działanie toksyczne na OUN, które może wystąpić po podaniu dokanałowym, może objawiać się w różny sposób:

- ostre chemicznie wywołane zapalenie pajęczynówki, objawiające się bólem głowy, pleców,

- ramion, sztywnością karku i gorączką;
- podostra_mielopatia, charakteryzująca się np. niedowładem/porażeniem (obejmującym jeden lub kilka korzeni nerwowych);
- przewlekła_leukoencefalopatia manifestująca się splątaniem, drażliwością, sennością, ataksją, ośpieniem, drgawkami i śpiączką. Toksyczne działanie na OUN może nasilać się i prowadzić do zgonu

Dowodzono, że jednoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe stosowanie metotreksatu zwiększa częstość leukoencefalopatii. Po podaniu dokanałowym należy ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy neurotoksycznego działania metotreksatu (podrażnienie mózgu, przemijające lub trwałe porażenie, encefalopatia).

Dokanałowe i dożylnie podanie metotreksatu może również prowadzić do ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii prowadzącej do zgonu. Istnieją doniesienia o pacjentach z chłoniakami OUN w okolicy okołokomorowej, u których rozwinęło się wgłobienie mózgu po dokanałowym podaniu metotreksatu.

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

Objawy przedawkowania

Jak wskazuje doświadczenie z okresu po wprowadzeniu do obrotu, przedawkowanie metotreksatu występuje zazwyczaj po podaniu drogą doustną, ale może wystąpić również po podaniu dożylnym, domięśniowym lub dokanałowym. Przedawkowanie po podaniu doustnym wystąpiło u pacjentów, którzy nieumyślnie przyjęli tygodniową dawkę w ciągu jednego dnia (w całości lub podzieloną na kilka dawek pojedynczych). Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe, przede wszystkim: leukocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności, ale opisano również przypadki zakończone zgonem. Stwierdzono wówczas posocznice, wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczną.

Po podaniu dokanałowym występują ogólne objawy ze strony OUN, z takimi objawami, jak ból głowy, nudności, wymioty, napady drgawek lub kurcze mięśni oraz ostra toksyczna encefalopatia. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności, ale opisano również przypadki zakończone zgonem oraz związane z nimi powstawanie wgłobienia mózgu na skutek zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego i ostrej toksycznej encefalopatii.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Do celów zapobiegania wystąpieniu i do leczenia toksycznych działań niepożądanych dostępny jest folinian wapnia, jako specyficzna odtrutka.

a) Zapobieganie

Po podaniu metotreksatu w dawce od 100 mg/m² pc. należy podać folinian wapnia. Informacje dotyczące dawki i czasu stosowania folinianu wapnia, jako odtrutki, opisane są w fachowej

literaturze.

b) Leczenie

Leczenie objawów zatrucia na skutek terapii metotreksatem w małej dawce (dawka pojedyncza $<100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), które można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego: niezwłocznie 6-12 mg folinianu wapnia dożylnie lub domięśniowo, a następnie kilkakrotnie (co najmniej 4 razy) ta sama dawka w odstępie 3 do 6 godzin.

Informacje o intensywnym leczeniu ratunkowym folinianem wapnia w razie opóźnionego wydalania metotreksatu podczas terapii średnio-dużą i dużą dawką dostępne są w fachowej literaturze.

Skuteczność folinianu wapnia zmniejsza się wraz z wydłużeniem odstępu między podaniem metotreksatu a podaniem folinianu wapnia. W celu określenia optymalnej dawki i czasu podawania folinianu wapnia konieczne jest monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie pacjenta i alkalizacja moczu w celu zapobiegania wytrąceniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Jeśli przyczyną zatrucia jest znacząco opóźniona eliminacja metotreksatu (duże stężenie w surowicy!), np. w wyniku ostrej niewydolności nerek, można rozważyć zastosowanie hemodializy i (lub) hemoperfuzji. Ani standardowa hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Skuteczne usunięcie metotreksatu uzyskuje się stosując intensywną, przerywaną hemodializę wysokoprzepływową.

Przypadkowe przedawkowanie metotreksatu podawanego dokanałowo może wymagać zastosowania silnych środków o działaniu ogólnoustrojowym: podawanie folinianu wapnia **ogólne – nie dokanałowe!**, zakwaszenie moczu, szybki drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego i perfuzji komorowo-przedsionkowej.

Konieczne może być zastosowanie innych środków wspomagających leczenie.

U pacjentów z łuszczycą podanie kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć toksyczność metotreksatu (objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wypadanie włosów i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), patrz punkt 4.5.

Przed zastosowaniem produktów leczniczych zawierających kwas foliowy zaleca się skontrolowanie stężenia witaminy B₁₂, gdyż kwas foliowy może maskować jej niedobór, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego.

Kod ATC: L01BA01

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych, zwanych antymetabolitami. Działa głównie w okresie fazy S cyklu komórkowego, przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, zapobiegając redukcji dihydrofolianu do tetrahydrofolianu, koniecznemu etapowi w procesie syntezy DNA i podziału komórkowego. Tkanki szybko proliferujące, jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego, są zwykle bardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.

Proliferacja komórek naskórka u chorych na łuszczycę jest znacznie większa niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metotreksat podany parenteralnie wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenia po podaniu domięśniowym osiągane są po 30–60 minutach. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała), a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 0,4 do 0,8 l/kg (40% do 80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folianami w transporcie aktywnym przez błonę komórkową przy udziale pojedynczych nośników transportu czynnego. Przy stężeniach w surowicy większych niż 100 mikromoli, główną drogą osiągnięcia skutecznych stężeń wewnątrzkomórkowych staje się transport bierny. W surowicy metotreksat związany jest z białkami w 50%.

Metotreksat podany doustnie lub parenteralnie nie przenika w ilościach terapeutycznych przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym.

Metotreksat wiąże się z białkami i jest bardzo wolno eliminowany z płynu wysiękowego opłucnej i z płynu brzusznej, z tego powodu eliminacja z organizmu może być znacznie opóźniona (patrz także punkt 4.4).

Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech metabolitów; 7-hydroksymetotreksat wytwarzany jest w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej, szczególnie po podaniu dużych dawek w infuzji. Choć wykazuje on 200-krotnie mniejsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może odgrywać rolę w wychwycie komórkowym metotreksatu, poliglutamylacji i hamowaniu syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% metabolitów wykrywanych w moczu.

Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku, która nie pozostaje w stanie równowagi ze stężeniem zewnątrzkomórkowym metotreksatu. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą w dostępie do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylometotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.

Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy lub otrzymujących niskodawkową terapię przeciwnowotworową (mniej niż 30 mg/m² pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8 do 15 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalenie przez nerki, a proces ten jest zależny od dawkowania i drogi podania. Po podaniu dożylnym 80% do 90% podanej dawki jest wydalone w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym. Zachodzi także ograniczone wydalenie z żółcią, sięgające nie więcej niż 10% podanej dawki. Sugeruje się też krążenie wątrobowo-jelitowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metotreksat działa głównie na tkanki proliferujące.

Wywiera toksyczny wpływ na rozród: u różnych gatunków zwierząt metotreksat w dawkach nietoksycznych dla matek wykazuje działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

Badania nad rakotwórczym działaniem produktu przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że metotreksat nie ma właściwości rakotwórczych. Chociaż wykazano, że metotreksat wywołuje uszkodzenia chromosomów w komórkach somatycznych zwierząt i komórkach szpiku kostnego ludzi, działania te są przemijające i odwracalne. Dane uzyskane u pacjentów leczonych metotreksatem nie są wystarczające do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków na temat zwiększonego zagrożenia nowotworami.

Mutagenność: toksyczne działanie metotreksatu na płód wykazano *in vitro* i *in vivo* w licznych badaniach u ssaków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Silne utleniacze i kwasy. Łączenie z chlorowodorkiem chloropromazyny, droperidolem, idarubicyną, chlorowodorkiem metoklopramidu, roztworem heparyny, solą sodową fosforanu prednizolonu i chlorowodorkiem prometazyny powoduje wytrącanie się osadu lub zmętnienie roztworu.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

3 lata

Po otwarciu

Produkt pobrać bezpośrednio przed użyciem. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego produktu ponosi użytkownik. Po pierwszym pobraniu pozostałego produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Produkt przechowywany w lodówce lub temperaturze pokojowej bez dostępu światła zachowuje wówczas fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

W temperaturze pokojowej i z dostępem światła produkt zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 7 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu Methotrexat-Ebewe 10 mg/ml w stężeniu 0,10 mg/ml i 3 mg/ml rozcieńczonego w 0,9% roztworze NaCl lub 5% roztworze glukozy, przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej bez dostępu światła.

Dla roztworu w stężeniu 3 mg/ml wykazano również fizyczną i chemiczną stabilność do 7 dni w temperaturze pokojowej z dostępem światła.

Dla roztworu w stężeniu 5 mg/ml rozcieńczonego w 0,9 % roztworze NaCl wykazano również fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni w temperaturze pokojowej z dostępem światła.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego typu I z szarym korkiem typu I z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem. Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

1 fiolka po 5 ml zawierająca 50 mg metotreksatu;

5 fiolek po 5 ml zawierających po 50 mg metotreksatu;

10 fiolek po 1 ml zawierających po 10 mg metotreksatu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Parenteralne produkty metotreksatu nie zawierają przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Niezużyty roztwór należy usunąć. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu ponosi użytkownik, a roztwór może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła. Nie należy mieszać innych leków z metotreksatem w tym samym pojemniku do wlewu.

Postępowanie z substancjami cytotoksycznymi: Jedyne odpowiednio wyszkolony personel może w specjalnie wyznaczonych pomieszczeniach przygotowywać leki cytotoksyczne. Powierzchnię w miejscu przygotowania należy pokryć papierem pochłaniającym, jednorazowego użytku, laminowanym plastikiem.

W celu uniknięcia przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy nosić rękawice i okulary ochronne.

Metotreksat nie wykazuje właściwości żrących i w kontakcie ze skórą nie powinien powodować jej uszkodzeń. W razie kontaktu ze skórą produkt należy natychmiast zmyć wodą. Jeśli wystąpi przejściowe pieczenie, można zastosować łagodny krem. Gdy zaistnieje ryzyko wchłonięcia układowego znacznych ilości metotreksatu jakkolwiek drogą, należy podać folinian wapnia.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć do czynienia z produktami cytotoksycznymi. Niezużyte lub rozlane resztki należy usunąć przez spopielenie. Nie istnieją szczególne zalecenia dotyczące temperatury spielania.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi substancji cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3334

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.09.2026 r.