

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji *Methotrexatum*

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy przekazywać go innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Methotrexat-Ebewe i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Methotrexat-Ebewe
3. Jak stosować lek Methotrexat-Ebewe
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Methotrexat-Ebewe
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Methotrexat-Ebewe i w jakim celu się go stosuje

Methotrexat-Ebewe jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy antymetabolitów. Szczególnie wrażliwe na działanie preparatu są szybko rosnące tkanki, jak: nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu rozrostu nowotworu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.

Rozrost komórek nabłonka skóry jest znacznie większy u chorych na łuszczycę niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy.

Wskazania do stosowania:

- nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką opanową, niezaiarniczy 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 łuszczycy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Methotrexat-Ebewe

Istotne ostrzeżenie dotyczące dawkowania metotreksatu:

Metotreksat stosowany w leczeniu chorób skóry wolno podawać tylko raz w tygodniu. Niewłaściwe dawkowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, które mogą zakończyć się zgonem. Należy bardzo dokładnie zapoznać się z treścią punktu 3 tej ulotki. W razie jakichkolwiek pytań, przed stosowaniem leku Methotrexat-Ebewe należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy nie stosować leku Methotrexat-Ebewe

- jeśli pacjent jest uczulony na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego

- leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby i nerek;
 - jeśli pacjent ma zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii);
 - jeśli pacjent ma ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia;
 - jeśli pacjent nadużywa alkoholu;
 - jeśli pacjent ma zaburzenia układu odpornościowego
 - jeśli pacjent ma zapalenie jamy ustnej i czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy;
 - jeśli pacjentka jest w ciąży (wyjątkiem są sytuacje, gdy u pacjentki z chorobą nowotworową lekarz uzna stosowanie metotreksatu za konieczne) lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Methotrexat-Ebewe należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- pacjent ma cukrzycę i jest leczony insuliną;
- pacjent ma nieaktywne, przewlekłe zakażenie (np. gruźlicę, zapalenie wątroby typu B lub C, półpasiec);
- pacjent ma lub miał w przeszłości chorobę nerek lub wątroby;
- pacjent ma zaburzenia czynności płuc;
- pacjent ma znaczną nadwagę;
- u pacjenta gromadzi się płyn w jamie brzusznej lub w przestrzeni między płucami a klatką piersiową (wodobrzusze, wysięk opłucnowy);
- pacjent jest odwodniony lub ma zaburzenia prowadzące do odwodnienia (wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej).

W leczeniu łuszczycy lek należy stosować **raz w tygodniu**.

Niewłaściwe stosowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich, w tym potencjalnie prowadzących do śmierci działań niepożądanych.

Należy bardzo uważnie przeczytać punkt 3 tej ulotki.

Podczas stosowania metotreksatu może dojść do nawrotu zapalenia skóry wywołanego napromienianiem (popromienne zapalenie skóry) lub oparzeniem słonecznym (tzw. „reakcja przypomnienia”).

Metotreksat może spowodować obniżenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”). Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może prowadzić do poronienia. Jeśli jeden z partnerów leczony jest metotreksatem, należy nie dopuszczać do zapłodnienia w okresie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Narażenie na promieniowanie UV podczas terapii lekiem Methotrexat-Ebewe może nasilić zmiany skórne związane z łuszczycą.

Zalecane badania kontrolne i środki ostrożności

Nawet po zastosowaniu małych dawek leku Methotrexat-Ebewe mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. W celu odpowiednio wczesnego wykrycia tych działań lekarz musi przeprowadzać badania kontrolne i laboratoryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić wykonanie badań krwi oraz sprawdzić czynność nerek i wątroby. Może również zalecić wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. Dalsze badania mogą być także przeprowadzane w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy zgłaszać się na wszystkie wyznaczone badania krwi.

Jeśli wynik któregośkolwiek z tych badań okaże się nieprawidłowy, leczenie zostanie wznowione dopiero wówczas, gdy wszystkie badane wskaźniki powrócą do normy.

Dzieci i młodzież

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

Podczas stosowania leku Methotrexat-Ebewe lekarz będzie szczególnie uważnie kontrolował stan dziecka, aby możliwie jak najwcześniej rozpoznać ewentualne działania niepożądane.

Osoby w podeszłym wieku

Podczas stosowania leku Methotrexat-Ebewe należy szczególnie uważnie kontrolować stan pacjentów w podeszłym wieku, aby możliwie jak najwcześniej rozpoznać ewentualne działania niepożądane. Dawki stosowane u pacjentów w podeszłym wieku powinny być względnie małe m.in. z uwagi na związane z wiekiem zaburzenia czynności wątroby i nerek.

Methotrexat-Ebewe a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty, lekach ziołowych lub pochodzenia naturalnego. Jeśli lekarz przepisuje pacjentowi inne leki, należy poinformować go o stosowaniu leku Methotrexat-Ebewe.

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu następujących leków: salicylanów, sulfonamidów, difenylhydantoiny, tetracyklin, chloramfenikolu, sulfazolu, doksorubicyny, cyklofosfamid i barbituranów, probenecydu, alkaloidów *Vinca*, preparatów witaminowych i doustnych preparatów żelaza zawierających kwas foliowy, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antagonistów folianów (trimetoprim/sulfametoksazol), etretynianu, fenytoiny, środków uspokajających, doustnych środków antykoncepcyjnych, penicylin oraz leków działających toksycznie na nerki i wątrobę (w tym alkoholu), leków wydalanych przez nerki i żywych szczepionek. Podczas stosowania metotreksatu reakcja immunologiczna na równocześnie prowadzone szczepienie może być osłabiona.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy stosować leku Methotrexat-Ebewe, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę. Metotreksat może spowodować wystąpienie wad wrodzonych, działać szkodliwie na nienarodzone dziecko lub wywołać poronienie. Dlatego bardzo ważne jest, aby leku nie stosować u kobiet w ciąży lub planujących ciążę. U pacjentek w wieku rozrodczym należy jednoznacznie wykluczyć ciążę, np. wykonując test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentka powinna unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. W tym czasie konieczne jest stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Jeśli jednak kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, powinna zasięgnąć porady lekarza na temat związanego z leczeniem ryzyka uszkodzenia płodu.

Jeśli pacjentka planuje ciążę, lekarz prowadzący może skierować ją przed planowanym rozpoczęciem leczenia na specjalistyczną konsultację, ponieważ metotreksat może wykazywać działanie genotoksyczne, co oznacza, że może powodować uszkodzenie genetyczne.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia, ponieważ metotreksat przenika do mleka kobiecego. Jeśli lekarz prowadzący uzna leczenie metotreksatem za bezwzględnie konieczne w tym czasie, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność mężczyzn

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Oznacza to, że może powodować zmiany

genetyczne. Metotreksat może wpływać na wytwarzanie plemników i owulację, z możliwością wywoływania wad wrodzonych. Z tego względu pacjenci leczeni metotreksatem nie powinni planować ojcostwa w czasie leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na to, że metotreksat może powodować niepłodność, przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady o możliwości przechowania nasienia, (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Methotrexat-Ebewe mogą wystąpić działania niepożądane ze strony centralnego układu nerwowego, takie jak uczucie zmęczenia i zawroty głowy. W niektórych przypadkach mogą one zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Methotrexat-Ebewe

Methotrexat-Ebewe może być przepisywany wyłącznie przez lekarzy znających właściwości tego leku i jego sposób działania.

Methotrexat-Ebewe należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W zależności od wskazania i stosowanego schematu leczenia dawka leku Methotrexat-Ebewe może wahać się w bardzo szerokich granicach, dlatego niezwykle ważne jest, aby leczenie prowadzone było przez wykwalifikowany personel medyczny.

Lek Methotrexat-Ebewe jest najczęściej podawany bezpośrednio lub po rozpuszczeniu w soli fizjologicznej bądź 5% roztworze glukozy. Może być podawany dożylnie (bolus lub infuzja), domięśniowo, dotętniczo lub dokanałowo.

Lek można podawać zarówno w postaci szybkiego wlewu (bolus), jak też wielogodzinnej infuzji. Infuzje przedłużone stosuje się w przypadku podawania dużych dawek leku Methotrexat-Ebewe. Dawkę leku ustali lekarz w zależności od rozpoznania choroby podstawowej, powierzchni ciała lub masy ciała pacjenta i sposobu podawania (monoterapia lub podawanie w skojarzeniu z innymi cytostatykami), a także od wydolności szpiku i narządów mięszowych (wątroba, nerki). Wyjątek stanowi podawanie dokanałowo, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub szpiku kostnego dawkę należy zmniejszyć.

Nowotwory złośliwe i ostre białaczki:

Stosowane najczęściej małe (dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc.), średnie (dawka pojedyncza od 100 mg/m² pc. do 1000 mg/m² pc.) lub duże (dawka pojedyncza powyżej 1000 mg/m² pc.) dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii.

Łuszczyca:

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

Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Methotrexat-Ebewe

Swoistą odtrutką zmniejszającą działanie toksyczne leku Methotrexat-Ebewe jest folinian wapnia. Może on być podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie w postaci bolusa lub przedłużonego wlewu. W razie przedawkowania leku Methotrexat-Ebewe należy w ciągu godziny podać folinian wapnia w dawce równej lub większej niż podana dawka metotreksatu, a następnie kontynuować jego podawanie, aż do uzyskania bezpiecznego poziomu metotreksatu.

Po przedawkowaniu leku Methotrexat-Ebewe chorzy mogą również wymagać dializy nerkowej lub przetoczenia krwi.

Pominięcie zastosowania leku Methotrexat-Ebewe

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować przyjmowanie zalecanej dawki leku. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Przerwanie stosowania leku Methotrexat-Ebewe

Nie należy przerywać lub kończyć leczenia lekiem Methotrexat-Ebewe bez uzgodnienia tego z lekarzem. W razie podejrzenia ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań lub wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może mieć działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi nagle świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd (zwłaszcza obejmujące całe ciało).

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią wymienione niżej działania niepożądane:

- dolegliwości płucne (objawem może być ogólne złe samopoczucie; suchy, drażniący kaszel; skrócenie oddechu, duszność podczas spoczynku, ból w klatce piersiowej lub gorączka);
- silne łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze;
- niewyjaśnione krwawienie (w tym krwawe wymioty) lub powstawanie siniaków;
- ciężka biegunka;
- owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej;
- czarne lub smoliste stolce;
- krew w moczu lub w kale;
- drobne czerwone plamki na skórze;
- gorączka;
- zażółcenie skóry (żółtaczka);
- ból lub trudności w oddawaniu moczu;
- uczucie pragnienia i (lub) częste oddawanie moczu;
- napady padaczkowe (drgawki);
- utrata przytomności;
- nieostre widzenie lub zaburzenia widzenia.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

Obniżona odporność na zakażenia. Zapalenie gardła. Zmniejszenie liczby krwinek białych. Zawroty głowy. Ból głowy. Po podaniu większych dawek - afazja, niedowład, niedowład połowiczy i drgawki. Ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki (najczęściej jamy ustnej, ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit, owrzodzenie jelit i krwawienie). Niewydolność nerek, krwimocz, neuropatia. Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie pochwy.

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób)

Gorączka. Zahamowanie czynności szpiku kostnego (najczęściej objawiające się zmniejszeniem liczby krwinek białych we krwi; może wystąpić też małopłytkowość, niedokrwistość lub wszelkie inne połączenia tych objawów). Jadłowstręt. Senność. Nieostre widzenie. Zapalenie naczyń, może wystąpić krwotok z różnych miejsc ciała. Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (często związane

ze zwiększeniem liczby granulocytów we krwi), mogące prowadzić do zgonu. Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostre obrzęki płuc. Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka. Toksyczne działanie na wątrobę powodujące: znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie wątroby, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skórny, wybroczyny, rozszerzenie drobnych naczyń, trądzik. Bóle stawów. Mocznica. Dreszcze. Niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, martwica. Zapalenie pęcherza moczowego.

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób)

Półpasiec, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, mogą wystąpić zakażenia o różnej lokalizacji i posocznica. Małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza. Zmniejszone stężenie immunoglobulin. Depresja, splątanie, zmiany nastroju. Zgłaszano przemijające zaburzenia funkcji poznawczych niewielkiego stopnia oraz zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego po podaniu małych dawek metotreksatu. Podrażnienie oczu. Wysięk osierdziowy. Krwawienie z nosa, zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy. Świąd, pokrzywka. Utrata włosów. Utrata libido/impotencja, owrzodzenia pochwy.

Bardzo rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 000 osób)

Reakcje anafilaktyczne, zwiększenie liczby guzków dnowych. Po podaniu dużych dawek zgłaszano zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej. Działanie metotreksatu na śluzówkę jelit prowadziło do zespołu złego wchłaniania lub toksycznego rozszerzenia okrężnicy. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Leylla). Zmiany łuszczycowe mogą się nasilić po jednoczesnej ekspozycji na światło ultrafioletowe. U pacjentów z łuszczycą zgłaszano owrzodzenia skóry. Czyraczność. Występowanie tzw. „reakcji przypomnienia” zarówno w przypadku skóry uszkodzonej napromienianiem, jak i promieniami słonecznymi.

Działania niepożądane związane szczególnie z podaniem dokanałowym

Ciężkie: chemicznie wywołane zapalenie pączyńki, objawiające się bólem głowy, pleców, ramion, sztywnością karku i gorączką.

Podostre: obejmować mogą niedowład (zwykle przemijający), porażenie dolnych kończyn, porażenie nerwów, zaburzenia mózdkowe.

Przewlekłe: leukodystrofia manifestująca się podrażnieniem, splątaniem, bezładem, spastycznością i czasami drgawkami, otępieniem, sennością, śpiączką, oraz rzadko śmiercią. Dowiedziono, że równoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe stosowanie metotreksatu zwiększa częstość leukodystrofii.

Opisano też inne dodatkowe reakcje o udowodnionym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem metotreksatu, jak osteoporozę, nieprawidłową morfologię (zwykle „megaloblastyczna”) krwinek czerwonych, cukrzycę, inne zmiany metaboliczne i nagłą śmierć.

Działanie rakotwórcze, mutagenne i zaburzenia płodności

Wykazano, że metotreksat uszkadza chromosomy w somatycznych komórkach zwierząt i komórkach szpiku kostnego człowieka, a działanie to było przemijające i odwracalne. U pacjentów leczonych metotreksatem powyższe właściwości mogą powodować zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworu (zwykle chłoniak, zazwyczaj odwracalny), jednak nie ma wystarczających dowodów na sformułowanie ostatecznych wniosków. Stwierdzono, że metotreksat w czasie leczenia i przez krótki okres po zaprzestaniu podawania leku u ludzi powoduje zaburzenia płodności, oligospermie, zaburzenia miesiączkowania oraz brak miesiączki.

Ponadto, metotreksat wywiera szkodliwe działanie na zarodek, prowadzi do poronień i występowania wad u płodów. Dlatego pacjenta w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwym szkodliwym wpływie na rozród.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Methotrexat-Ebewe

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Methotrexat-Ebewe

Substancją czynną jest metotreksat.

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

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 mg metotreksatu.

Pozostałe składniki to: sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

50 mg metotreksatu w 5 ml (5 fiolek);

10 mg metotreksatu w 1 ml (10 fiolek);

Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg metotreksatu.

Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

500 mg metotreksatu w 5 ml (1 fiolka);

500 mg metotreksatu w 5 ml (5 fiolek);

1000 mg metotreksatu w 10 ml (1 fiolka);

5000 mg metotreksatu w 50 ml (1 fiolka).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

A-4866 Unterach, Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do:

Sandoz Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50 C

02-672 Warszawa

tel. 22 209 70 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

• Okres ważności

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 spada na użytkownika. 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 z dostępem światła Methotrexat-Ebewe 10 mg/ml zachowuje fizykochemiczną stabilność do 7 dni, natomiast Methotrexat-Ebewe 100 mg/ml do 28 dni.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu spada na użytkownika. 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.

Wykazano fizyczną i chemiczną stabilność do 28 dni roztworu Methotrexat-Ebewe 100 mg/ml w stężeniu 5 mg/ml i 20 mg/ml rozcieńczonego w 0,9% roztworze NaCl lub 5% roztworze glukozy przechowywanego w lodówce lub w temperaturze pokojowej bez dostępu światła oraz do 7 dni w temperaturze pokojowej z dostępem światła.

Dla roztworu o 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.

• Instrukcja dotycząca przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości:

Metotreksat można podawać we wstrzyknięciu dożylnym (bolus lub wlew), dotętniczym, domięśniowym lub dokanałowym. Roztwór należy rozcieńczyć 0,9% chlorkiem sodu lub 5% roztworem glukozy.

Ze względu na różne proponowane schematy dawkowania zalecane jest stosowanie leku wyłącznie pod kierunkiem lekarza, który ma doświadczenie w terapii cytotoksycznej.

Dawka leku zależy od rozpoznania choroby podstawowej, od powierzchni ciała lub masy ciała pacjenta i sposobu podawania (monoterapia lub podawanie w skojarzeniu z innymi cytostatykami), a także od wydolności szpiku i narządów miękkich (wątroba, nerki). Wyjątek stanowi podawanie dokanałowo, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml.

Schematy dawkowania ochronnego folinianu wapnia różnią się w zależności 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), 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 rozpoczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania 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.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub szpiku kostnego dawkę należy zmniejszyć. Duże dawki leku Methotrexat-Ebewe (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym nie dłużej niż przez 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie. Podawanie dużych dawek metotreksatu może powodować wytrącanie metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. W celach zapobiegawczych zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0 przez doustne lub dożylnie podanie dwuwęglanu sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). W przypadku stosowania dawek większych niż 150 mg/m² konieczne jest jednoczesne podanie folinianu wapnia w celu odwrócenia toksycznego działania na komórki prawidłowe.

Sposób podawania folinianu wapnia zależy od dawki leku Methotrexat-Ebewe. 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 rozpoczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania 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.

Ze względu na toksyczne właściwości substancji należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości preparatu może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, na kontakt z lekiem nie należy narażać kobiet w ciąży;
- osoby przygotowujące metotreksat powinny nosić ubranie ochronne: gogle, fartuchy, rękawiczki stosowane jednorazowo i maski stosowane jednorazowo;
- metotreksat nie wykazuje właściwości żrących i w kontakcie ze skórą nie powinien powodować jej uszkodzeń; ale mimo to preparat należy natychmiast zmyć wodą; a w razie wystąpienia przejściowego pieczenia można zastosować łagodny krem. Jeśli zaistnieje ryzyko wchłonięcia układowego znacznych ilości metotreksatu jakąkolwiek drogą, należy podać folinian wapnia;
- niezużyte lub rozlane resztki należy usunąć przez spopielenie; nie istnieją szczególne zalecenia dotyczące temperatury spopielania;
- postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi substancji cytotoksycznych.

- **Nie zgodności**

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.