

### 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*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, niezziarniczy 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 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc./tydzień w leczeniu podtrzymującym.
- Schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m<sup>2</sup> pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzany co 1-3 tygodnie.
- 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi jeden raz w tygodniu.

#### Rak piersi

- 40 mg/m<sup>2</sup> 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

**W leczeniu chorób skóry metotreksat wolno stosować tylko raz w tygodniu.**

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

Niezgodne z tym zaleceniem dawkowanie może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem.

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).

Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).

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.

Ciąża (wyjątkiem są sytuacje, gdy u pacjentki z chorobą nowotworową istnieją życiowe wskazania do stosowania w czasie ciąży) i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Leczenie nowotworów**

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

Ze względu na możliwość ciężkich działań toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu) podczas leczenia pacjentów z chorobą nowotworową, metotreksat (zwłaszcza w średnich i dużych dawkach) należy stosować tylko u pacjentów z chorobą zagrażającą życiu. Opisywano przypadki zgonu pacjentów z nowotworem leczonych metotreksatem.

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

Odstawienie metotreksatu nie zawsze prowadzi do całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.

Podczas leczenia metotreksatem należy oznaczać jego stężenie w surowicy.

W razie wystąpienia wrzodzącego 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.

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

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.

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

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i cytarabiny notowano (głównie u dzieci i młodzieży) przypadki ciężkich neurologicznych działań niepożądanych o różnym nasileniu od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów przypominających udar.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych, włącznie ze zgonem, a także wyjątkowo ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego, niedokrwistością aplastyczną, toksycznym działaniem na przewód pokarmowy.

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.

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 trwale porażenie, encefalopatia).

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.

U dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfatyczną dożylne stosowanie metotreksatu w średniej dawce (1 g/m<sup>2</sup> 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) zwąpnienia w małych naczyniach.

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

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

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa (zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek metotreksatu):

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.

Należy ściśle 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/m<sup>2</sup> 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/ $\mu$ l, zaś płytek krwi od 50 000 do 100 000/ $\mu$ l).

Leukopenia i małopłytkowość występują na ogół od 4 do 14 dni po podaniu metotreksatu. Druga faza leukopenii występuje rzadko w ciągu 12 do 21 dni po zastosowaniu metotreksatu. W leczeniu choroby nowotworowej podawanie metotreksatu należy kontynuować tylko wtedy, gdy możliwa korzyść z leczenia przeważa nad ryzykiem ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego.

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.

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.

Metotreksat może spowodować pogorszenie czynności nerek. 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. Leczenie metotreksatem może być przyczyną ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny. Przyczyną tych zmian może być wytrącanie się metotreksatu i jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

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 jest możliwe tylko przy prawidłowej wartości klirensu. Ponieważ metotreksat wydalany 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, a jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2 mg/dl, leczenia metotreksatem nie należy rozpoczynać. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga 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  $\geq 7$  (alkalizacja moczu) w celu zmniejszenia toksycznego działania na nerki i zapobieganiu rozwojowi niewydolności nerek.

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.

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

Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów poddawanych uprzednio intensywnym naświetleniom, 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

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 g/m<sup>2</sup> 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.

### Leczenie luszczycy

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

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.

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

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

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń czynności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych, takich jak 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.

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

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

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

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

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

### 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 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 klirensiem 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.
3. Kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych

U 13%–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- lub trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Utrzymująca się nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy mogą wskazywać na ciężką hepatotoksyczność.

Diagnostyka enzymatyczna nie pozwala na wiarygodne prognozowanie rozwoju widocznych morfologicznie skutków działania toksycznego na wątrobę, tzn. rozpoznawalne tylko w badaniu histologicznym zwłóknienie wątroby lub (rzadziej) marskość wątroby mogą występować nawet przy prawidłowej aktywności aminotransferaz. Jeśli zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwy w leczeniu. Najcięższe postacię łuszczycy – patrz także punkt 6 „Biopsja wątroby”.

4. Kontrolowanie czynności nerek/stężenia kreatyniny w surowicy

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

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

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

6. Biopsja wątroby

Ze względu na możliwość toksycznego działania metotreksatu na wątrobę, podczas długotrwałego leczenia najcięższych postaci łuszczycy należy wykonać biopsję wątroby. Dowiedziono jej przydatności w różnicowaniu pacjentów z prawidłowym i zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności.



a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawki skumulowanej wynoszącej 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Główne kryteria:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie
- utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- choroba wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby

Wtórne kryteria (o możliwym mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca
- otyłość
- wcześniejsza ekspozycja na produkty lecznicze lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia. Ponieważ niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie.

Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g.

W ciężkich postaciach reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów ryzyko działania hepatotoksycznego stanowią wiek pacjenta na początku leczenia metotreksatem i czas trwania terapii. Utrzymujące się zmiany wyników badań czynności wątroby mogą poprzedzać rozwój zwłóknienia lub marskości u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Przed rozpoczęciem leczenia biopsję należy wykonać tylko u pacjentów z podejrzeniem istniejącej choroby wątroby.

Wykonanie biopsji wątroby w trakcie leczenia zaleca się u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby, które utrzymują się w czasie leczenia metotreksatem lub po jego zakończeniu,

W razie stwierdzenia umiarkowanego zwłóknienia lub marskości, stosowanie metotreksatu należy przerwać, a nieznaczne zwłóknienie jest wskazaniem do powtórzenia biopsji po 6 miesiącach.

Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:

- w podeszłym wieku
- z ostrą chorobą
- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)
- ze złym rokowaniem

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).

### **Wskazania onkologiczne i nieonkologiczne**

W trakcie 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).

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.

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

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, 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.

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

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.

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

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).

Podczas stosowania małych dawek metotreksatu niezbyt często notowano rozwój chłoniaków złośliwych, które w niektórych przypadkach ustępowały po przerwaniu leczenia metotreksatem i nie wymagały w związku z tym stosowania cytostatyku. Jeśli u pacjenta rozwinie się chłoniak, należy przede wszystkim przerwać stosowanie metotreksatu i tylko w razie nieustąpienia powikłania wdrożyć odpowiednie leczenie. W nowszym badaniu nie stwierdzono zwiększenia częstości chłoniaków podczas leczenia metotreksatem.

### Stosowanie u kobiet i mężczyzn

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Zgłaszano, że metotreksat powoduje u ludzi zaburzenia płodności, oligospermie, zaburzenia cyklu miesiączkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu. Ponadto u ludzi metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienie i występowanie wad wrodzonych płodu. Dlatego należy poinformować pacjentów (kobiety i mężczyzn) w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z wpływem produktu leczniczego na rozmnażanie (patrz punkt 4.6).

Mężczyznom leczonym metotretksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponieważ metotreksat może spowodować ciężkie zaburzenia spermatogenezy, przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia.

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.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki znieczulające zawierające tlenek azotu zwiększają wpływ metotretksatu na metabolizm kwasu foliowego i powodują ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego o trudnym do przewidzenia nasileniu oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Działanie to można zmniejszyć podając folinian wapnia.

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

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

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które powodują niedobór kwasu foliowego i (lub) zmniejszają wydzielanie kanalikowe (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może zwiększyć toksyczność metotretksatu (zahamowanie czynności szpiku kostnego). Dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego, gdyż zaburzenie to może zwiększyć toksyczność metotretksatu.

Z drugiej strony jednoczesne stosowanie preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy lub jego pochodne może osłabić skuteczność metotretksatu. Duże dawki folinianu wapnia mogą zmniejszyć skuteczność metotretksatu 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 metotretksatu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, którzy podczas leczenia metotretksatem muszą przyjmować produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Podczas leczenia metotretksatem należy unikać picia alkoholu.

W pojedynczych przypadkach podanie kortykosteroidów otrzymującym metotretksat pacjentom z półpaścem lub neuralgią popółpaścową prowadziło do rozwoju rozsianej postaci półpaśca.

Leczenie skojarzone metotretksatem i leflunomidem może zwiększyć ryzyko pancytopenii.

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

Niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie należy podawać przed lub w trakcie stosowania dużych dawek metotreksatu. Jednoczesne podawanie niektórych NLPZ i metotreksatu prowadzi do zwiększenia i utrzymywania się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może spowodować zgon w wyniku ciężkiego toksycznego działania na układ krwiotwórczy 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. Jednak w badaniach klinicznych, w których NLPZ i kwas salicylowy podawano razem z metotreksatem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów nie obserwowano zwiększenia częstości działań niepożądanych. Metotreksat w małych dawkach można stosować razem z NLPZ, ale wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

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 (zarówno po podawaniu dużych, jak i małych dawek) 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.

Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i dużych dawek metotreksatu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie retinoidy (np. etretynian) i metotreksat należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy nasilonego szkodliwego działania na wątrobę.

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

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i 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 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 toksyczność metotrekastu 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 i leki uspokajające. Leki te zwiększają dostępność biologiczną metotrekastu (pośrednie zwiększenie dawki) i mogą nasilić jego toksyczność. Przebieg skojarzonego leczenia należy uważnie monitorować.

Następujące produkty lecznicze mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe i nasilać w ten sposób toksyczność metotrekastu (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 metotrekastem.

Jednoczesne stosowanie dużych dawek metotrekastu i chemioterapeutyków o potencjalnym działaniu toksycznym na nerki (tj. cisplatyne) 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 metotrekastem.

Metotrekast wykazuje pewne działanie immunosupresyjne, dlatego też reakcja immunologiczna na równocześnie prowadzone szczepienie może być osłabiona. Nie należy stosować żywych szczepionek podczas leczenia metotrekastem.

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

Wprawdzie leczenie skojarzone metotrekastem i sulfasalazyną może zwiększać skuteczność metotrekastu 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 metotrekastu i poliglutaminianów metotrekastu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie metotrekastu w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Wykazano jego toksyczne działanie na reprodukcję (u zwierząt) oraz teratogenne u ludzi. Na podstawie danych uzyskanych od 42 kobiet w ciąży otrzymujących metotrekast opisano zwiększoną częstość (1:14) wad rozwojowych twarzoczaszki, układu krążenia i kończyn. Istnieją doniesienia, że odstawienie metotrekastu przed zajściem pacjentki w ciążę nie zaburzało ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem leczenia wykluczyć ciążę stosując wiarygodne metody (np. test ciążowy).

##### Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Kobietom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia metotrekastem. Pacjenci w wieku rozrodczym (kobiety i mężczyźni) muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przynajmniej przez 6 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo wszystko kobieta zajdzie w ciążę w tym czasie, powinna zasięgnąć porady lekarza dotyczącej związanego z leczeniem ryzyka uszkodzenia płodu.

Jeśli pacjenci planują posiadanie potomstwa, powinni skorzystać z poradnictwa genetycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Należy pamiętać, że dokładny optymalny odstęp czasu, który powinien upłynąć między zakończeniem leczenia metotreksatem jednego z partnerów a ciążą, nie jest znany. Zalecany czas w opublikowanych pracach wynosi od 3 miesięcy do 1 roku.

Jeżeli jednak metotreksat musi być stosowany w okresie ciąży z powodu choroby nowotworowej lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, konieczna jest ocena stosunku korzyści do ryzyka. Leczenie można podjąć tylko wtedy, gdy przewidywana korzyść dla matki przeważa nad ryzykiem dla rozwoju 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

Ponieważ metotreksat może działać genotoksycznie, wszystkie kobiety, które planują ciążę, powinny skorzystać z poradnictwa genetycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem terapii.

### **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.

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.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jadłowstręt, nudności i wymioty (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), zmniejszony klirens kreatyniny, a także zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny.

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.

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 ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Bardzo często: obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła

Często: gorączka, półpasiec (*wskazania onkologiczne*)

Niezbyt często: zakażenia oportunistyczne (które mogą w niektórych przypadkach prowadzić do zgonu), w tym zapalenie płuc (*wskazania onkologiczne*); półpasiec (*wskazanie łuszczyca*)

Rzadko: posocznica

Bardzo rzadko: nokardioza, histoplazmoza, kryptokokoza, rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakończona zgonem posocznica, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc) (*wskazania onkologiczne*); zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

Częstość nieznana: zakażenia oportunistyczne (w niektórych przypadkach zakończone zgonem), nokardioza, histoplazmoza, kryptokokoza, rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakończona zgonem posocznica, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc) (*wskazanie łuszczyca*)

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

Niezbyt często: chłoniak złośliwy (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

Bardzo rzadko: zespól rozpadu guza (*wskazania onkologiczne*)

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo często: małopłytkowość, leukopenia (*wskazania onkologiczne*)

Często: niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy (*wskazania onkologiczne*); leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość (*wskazanie łuszczyca*)

Niezbyt często: pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia (*wskazanie łuszczyca*)

Rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna

Bardzo rzadko: eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia, choroby limfoproliferacyjne (*wskazania onkologiczne*); niedokrwistość aplastyczna (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

Częstość nieznana: eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia, choroby limfoproliferacyjne (*wskazanie łuszczyca*)

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 (również ciężkie), wstrząs anafilaktyczny (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); alergiczne zapalenie naczyń, gorączka, zahamowanie czynności układu odpornościowego (*wskazania onkologiczne*)

Bardzo rzadko: hipogammaglobulinemia (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); reakcje anafilaktyczne, zwiększenie liczby guzków dnawych (*wskazania onkologiczne*)

Częstość nieznana: alergiczne zapalenie naczyń, gorączka (wymaga ustalenia, czy o podłożu bakteryjnym, czy spowodowana posocznicą grzybiczą!), zahamowanie czynności układu odpornościowego (*wskazanie łuszczyca*)

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Często: jadłowstręt (*wskazania onkologiczne*)

Niezbyt często: cukrzyca

### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: depresja

Rzadko: zmiany nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: ból głowy, zmęczenie, senność, parestezje

Niezbyt często: napady drgawek, encefalopatia/leukoencefalopatia (po podaniu pozajelitowym), niedowład połowiczny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, splątanie

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

Bardzo rzadko: nietypowe odbieranie bodźców (*wskazania onkologiczne*); miastenia, ból w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych bez zakażenia (porażenie, wymioty)

Częstość nieznana: zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego po podaniu dokanałowym

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

### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często: Podrażnienie oczu (*wskazania onkologiczne*)

Rzadko: zaburzenia widzenia (nieostre widzenie, zamglony obraz), ciężkie zaburzenia widzenia niewiadomego pochodzenia

Bardzo rzadko: obrzęk okołoczołowy, zapalenie brzegów powiek, nadmierne wytwarzanie łez i światłowstręt, przemijająca ślepotą, utrata wzroku (*wskazania onkologiczne*); zapalenie spojówek (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

### **Zaburzenia serca**

Rzadko: niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia, zapalenie osierdzia

### **Zaburzenia naczyńniowe**

Często: krwotok z różnych miejsc ciała (*wskazania onkologiczne*)

Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych (jako ciężki objaw działania toksycznego)

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

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

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: krwawienie z nosa, astma oskrzelowa (*wskazania onkologiczne*); wysięk opłucnowy, zwłóknienie płuc (*wskazanie łuszczyca*)

Rzadko: zapalenie gardła (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); zatrzymanie oddechu (*wskazanie łuszczyca*)

Bardzo rzadko: przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc, zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej (*wskazania onkologiczne*); duszność, astma oskrzelowa (*wskazanie łuszczyca*)

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit), wymioty (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu) (*wskazania onkologiczne*); ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu) (*wskazanie łuszczyca*)

Często: biegunka (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu)

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

Rzadko: zapalenie jelit, zapalenie dziąseł, smoliste stolce

Bardzo rzadko: krwawe wymioty Częstość nieznana: niezakaźne zapalenie otrzewnej



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: stłuszczenie wątroby, przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy

Rzadko: toksyczne działanie na wątrobę, ostre zapalenie wątroby

Bardzo rzadko: reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby (*wskazania onkologiczne*); ostra martwica wątroby (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

Częstość nieznana: uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wątroby typu C; niewydolność wątroby (*wskazanie łuszczyca*)

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: wysypka, rumień, świąd

Niezbyt często: łysienie, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), opryszczkopodobne wykwity na skórze, wrażliwość na światło, pokrzywka, zwiększona pigmentacja skóry (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); zaburzenia gojenia się ran (*wskazania onkologiczne*); guzki pometotretsatowe, bolesność zmian łuszczycowych (*wskazanie łuszczyca*)

Rzadko: nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, trądzik, wybroczyny, rumień wielopostaciowy (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); owrzodzenia skóry, guzki pometotretsatowe, bolesność zmian łuszczycowych, oddzielanie się płytki paznokciowej, powiększenie guzków reumatycznych (*wskazania onkologiczne*); rumieniowe wysypki skórne (*wskazanie łuszczyca*)

Bardzo rzadko: czyraczność, teleangiektazje, ostra zanokcica

Częstość nieznana: zaburzenia gojenia się ran (*wskazanie łuszczyca*)

Zmiany łuszczycowe 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 łuszczycą zgłaszano występowanie owrzodzenia skóry.

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza

Rzadko: złamania z przeciężenia

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo często: zmniejszenie klirensu kreatyniny (*wskazania onkologiczne*)

Niezbyt często: ciężka nefropatia, niewydolność nerek, zaburzenia oddawania moczu, skąpomocz, bezmocz (*wskazania onkologiczne*); zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może przebiegać z krwiomoczem), bolesne oddawanie moczu (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*)

Rzadko: hiperurykemia, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy (*wskazania onkologiczne*); azotemia (*wskazanie łuszczyca*)

Bardzo rzadko: azotemia, krwiomocz, białkomocz (*wskazania onkologiczne*)

Częstość nieznana: białkomocz (*wskazanie łuszczyca*)

### **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: zaburzenia miesiączkowania (*wskazania onkologiczne*); oligospermia i zaburzenia

miesiączkowania (*wskazanie łuszczyca*)

**Bardzo rzadko:** zaburzenia oogenezy/spermatogenezy, utrata libido, impotencja, niepłodność, upławy (*wskazania onkologiczne i wskazanie łuszczyca*); zaburzenia cyklu miesiączkowego, ginekomastia, przemijająca oligospermia (*wskazania onkologiczne*)

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

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

**Bardzo rzadko:** gorączka; po podaniu podskórnym (na ogół dobrze tolerowanym) obserwowano tylko lekkie reakcje skórne, zmniejszające się w trakcie dalszego stosowania.

#### **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

Dowiedziano, 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 wglóbiecie 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, e-mail: ndl@urpl.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).

Objawy przedawkowania, które wystąpiły po podaniu doustnym lub dożylnym dotyczą głównie układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego; są to 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 posocznicę, 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 wgniecenia 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/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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 B<sub>12</sub>, 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/m<sup>2</sup> pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 8 do 15 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalanie przez nerki, a proces ten jest zależny od dawkowania i drogi podania. Po podaniu dożylnym 80% do 90%

podanej dawki jest wydalane w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym. Zachodzi także ograniczone wydalanie 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 ploid 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 od światła.

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 chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.

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:** Jedynie 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 jakąkolwiek 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 spopielenia.

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**