

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metotreksat Accord, 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 ml roztworu zawiera 50 mg metotreksatu.

20 ml roztworu zawiera 500 mg metotreksatu.

40 ml roztworu zawiera 1000 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostra białaczka limfoblastyczna, profilaktyka białaczki oponowej, chłoniaki nieziarnicze, kostniakomięsak, wspomagająco w zaawansowanym raku piersi, rak głowy i szyi z przerzutami lub wznową, kosmówczak i inne rodzaje choroby trofoblastycznej, zaawansowany rak pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

OSTRZEŻENIA

Jeśli metotreksat jest stosowany w leczeniu **chorób nowotworowych, dawka musi być starannie dostosowana** w zależności od powierzchni ciała pacjenta.

Zgłaszano śmiertelne przypadki zatrucia po podaniu **niewłaściwie obliczonych** dawek. Personel medyczny i pacjenci powinni być wyczerpująco poinformowani o działaniu toksycznym produktu.

Leczenie powinno być rozpoczynane lub prowadzone w porozumieniu z lekarzem o dużym doświadczeniu w stosowaniu cytostatyków.

Metotreksat można podawać domięśniowo, dożylnie, dotętniczo i dokanałowo. Dawka jest zwykle przeliczana na m² powierzchni ciała lub masę ciała. Stosowanie dawek metotreksatu większych niż 100 mg zawsze wymaga następczego podania kwasu folinowego (patrz terapia ratunkowa folinianem wapnia).

Zalecenia dotyczące podawania i dawkowania metotreksatu znacznie się różnią w poszczególnych wskazaniach. Poniżej podano niektóre typowe dawki, które są stosowane w różnych wskazaniach. Żadna z tych dawek nie może być obecnie określona jako dawka standardowa. Zalecenia dotyczące podawania i dawkowania metotreksatu w dużych i małych dawkach zmieniają się, toteż podane

zostały jedynie najczęściej stosowane wytyczne. Aktualnie opublikowane protokoły powinny być wykorzystywane przy określaniu dawek oraz sposobu i kolejności podawania.

Dawkowanie

Metotreksat może być podawany w niskodawkowej terapii konwencjonalnej, w terapii dawkami pośrednimi, w terapii wysokodawkowej oraz dokanałowo.

Konwencjonalna terapia niskodawkowa: 15-50 mg/m² powierzchni ciała na tydzień, dożylnie lub domięśniowo, w jednej lub kilku dawkach; 40-60 mg/m² powierzchni ciała (w leczeniu raka głowy i szyi), raz w tygodniu, w bolusie dożylnym.

Terapia dawkami pośrednimi: Od 100 mg/m² do 1000 mg/m² powierzchni ciała w pojedynczej dawce. W zaawansowanym raku płaskonabłonkowym pęcherza, mogą być stosowane pośrednie dawki metotreksatu wynoszące 100- 200 mg/m² (patrz terapia ratunkowa folinianem wapnia).

Terapia wysokodawkowa: W niektórych nowotworach złośliwych, takich jak złośliwy chłoniak, ostra białaczka limfoblastyczna, kostniakomięsak i rak kosmówki z przerzutami, mogą być stosowane dawki metotreksatu wynoszące 1000 mg na m² powierzchni ciała lub większe, podawane w ciągu 24 godzin. Podawanie kwasu folinowego należy rozpocząć od dawki 10-15 mg (6-12 mg/m²) w ciągu 12-24 godzin od rozpoczęcia leczenia metotreksatem (patrz protokoły terapii, terapia ratunkowa folinianem wapnia).

Terapia ratunkowa folinianem wapnia

W związku z tym, że terapia ratunkowa folinianem wapnia zależy w dużej mierze od dawkowania i sposobu podawania pośrednich lub dużych dawek metotreksatu, protokół leczenia metotreksatem określa dawkowanie folinianu wapnia w terapii ratunkowej. Dlatego też w celu zapoznania się z dawkowaniem i sposobem podawania folinianu wapnia należy zapoznać się z protokołem leczenia pośrednimi lub dużymi dawkami metotreksatu.

Oprócz podawania folinianu wapnia, środki umożliwiające szybkie wydalanie metotreksatu (utrzymanie dużej diurezy i alkalizacja moczu) stanowią integralną część leczenia ratunkowego. Czynność nerek należy monitorować poprzez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy.

Dorośli

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Metotreksat w małych dawkach jest stosowany w szeregu złożonych protokołów terapeutycznych w celu utrzymania remisji u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Pojedyncze dawki metotreksatu zazwyczaj mieszczą się w zakresie od 20-40 mg/m². Dawka podtrzymująca w ALL wynosi 15-30 mg/m² raz lub dwa razy w tygodniu.

Inne przykłady dawkowania:

- 3,3 mg/m² w skojarzeniu z innym lekiem cytostatycznym, raz na dobę przez 4-6 tygodni
- 2,5 mg/kg mc. co tydzień
- duże dawki w zakresie od 1 do 12 g/m² (dożylnie 1-6 h), powtarzane co 1-3 tygodnie
- 20 mg/m² w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi, raz w tygodniu

Rak piersi

W cyklicznym skojarzeniu z cyklofosfamidem, metotreksat i fluorouracyl są stosowane jako leczenie uzupełniające radykalnej mastektomii, w pierwotnym raku piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych. Dawka metotreksatu wynosząca 40 mg/m² jest podawana dożylnie w pierwszym i ósmym dniu cyklu. Leczenie jest powtarzane w odstępach co 3 tygodnie. Metotreksat, w dawkach dożylnych od 10-60 mg/m², może być włączony do schematu leczenia cyklicznego z innymi lekami cytotoksycznymi w terapii zaawansowanego raka piersi.

Kostniakomięsak

Skuteczna chemioterapia wspomagająca wymaga podawania kilku leków cytotoksycznych. Oprócz dużych dawek metotreksatu z folinianem wapnia, można podawać doksorubicynę, cisplatynę oraz skojarzenie cyklofosfamid, bleomycyny i daktynomycyny (BCD). Metotreksat jest stosowany w dużych dawkach (8000-12 000 mg/m² raz w tygodniu). Jeśli dawka jest niewystarczająca do osiągnięcia stężenia w surowicy 10⁻³ mol/litr pod koniec wlewu, dawkę można zwiększyć do 15 g/m² podczas kolejnego leczenia. Konieczne jest podanie folinianu wapnia. Metotreksat jest również stosowany w monoterapii kostniakomięsaka z przerzutami.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na osłabienie czynności wątroby i nerek, a także zmniejszenie rezerw kwasu foliowego w wieku podeszłym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Schemat dawkowania należy dostosować do klirensu kreatyniny i stężenia metotreksatu w surowicy.

- jeśli klirens kreatyniny (ml/min) wynosi > 50, można podawać 100% dawki MTX
- jeśli klirens kreatyniny (ml/min) wynosi 20-50, można podawać 50% dawki MTX
- jeśli klirens kreatyniny (ml/min) wynosi < 20, nie należy podawać MTX

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metotreksat należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom z istotną czynną lub przebytą chorobą wątroby, zwłaszcza spowodowaną alkoholem. Metotreksat jest przeciwwskazany przy stężeniu bilirubiny > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metotreksatu u dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być zgodne z aktualnie opublikowanymi protokołami terapeutycznymi dla dzieci (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.2).

Nadużywanie alkoholu.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min, patrz punkt 4.2).

Istniejące wcześniej choroby układu krwiotwórczego, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość,

Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i zakażenie wirusem HIV.

Owrzodzenia jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki śmiertelnych zatruc po dożylnym i dokanałowym podaniu błędnie obliczonej dawki. Szczególną ostrożność należy zachować przy obliczaniu dawki (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji toksycznych (które mogą prowadzić do zgonu), metotreksat należy stosować tylko w chorobach nowotworowych zagrażających życiu. W trakcie leczenia nowotworów metotreksatem zgłaszano przypadki zgonów. Lekarz powinien poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem, a pacjent powinien pozostawać pod stałą obserwacją lekarza.

Płodność

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

Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwy wpływ na rozrodczość, utratę ciąży i wady wrodzone (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Metotreksat Accord we wskazaniach nieonkologicznych należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzała płciowo, w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję.

Porady dotyczące antykoncepcji dla mężczyzn - patrz punkt 4.6.

Zgłaszano przypadki obumarcia płodu i (lub) wad rozwojowych spowodowanych stosowaniem metotreksatu. Leczenie chorób nowotworowych nie jest zalecane u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie istnieją bezwzględne wskazania medyczne, że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko (patrz 4.6 Ciąża i laktacja). Metotreksat wpływa na spermatogenezę oraz oogenezę w okresie, w którym jest podawany, co może prowadzić do zmniejszenia płodności. Działanie to może być odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Zespół rozpadu guza

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, metotreksat może wywołać zespół rozpadu guza u pacjentów z szybko rosnącymi nowotworami. Odpowiednie leczenie wspomagające i farmakologiczne mogą zapobiegać i łagodzić takie powikłania.

Metotreksat i NLPZ

Podczas równoczesnego stosowania metotreksatu (zazwyczaj w dużych dawkach) oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zgłaszano przypadki nieoczekiwanego, ciężkiego (w tym zakończonego zgonem) zahamowania czynności szpiku kostnego, niedokrwistości aplastycznej i toksycznego wpływu na układ pokarmowy (patrz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i radioterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia martwicy tkanek miękkich i martwicy kości.

Dokanałowe i dożylnie podawanie metotreksatu może prowadzić do ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii, z możliwym skutkiem śmiertelnym. U pacjentów z okołokomorowym chłoniakiem OUN, otrzymujących metotreksat dokanałowo może dojść do wglębienia.

Metotreksat i wysięk opłucnowy/wodobrzusze

Metotreksat jest wydalany powoli z nagromadzonego płynu (np. wysięk opłucnowy, wodobrzusze). Prowadzi to do wydłużenia okresu półtrwania i wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności.

U pacjentów ze znacznym nagromadzeniem płynu zalecany jest drenaż przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu.

Jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawe wymioty lub czarny stolec, leczenie metotreksatem należy przerwać ze względu na ryzyko krwotocznego zapalenia jelit lub śmierci wskutek perforacji jelit lub odwodnienia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Zaburzenia, w których występuje niedobór kwasu foliowego mogą zwiększać ryzyko toksyczności metotreksatu.

Podczas podawania dokanałowego lub stosowania dużych dawek, metotreksatu nie należy mieszać z roztworami, które zawierają środki konserwujące (patrz także 6.6).

Roztwory metotreksatu zawierające środek konserwujący - alkohol benzylowy, nie są zalecane do stosowania u niemowląt. Zgłaszano przypadki występowania "zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt" (ang. *gaspings syndrome*) zakończonego zgonem u niemowląt po podaniu dożylnym roztworów zawierających środek konserwujący - alkohol benzylowy. Objawy zespołu obejmują nagłe wystąpienie trudności w oddychaniu, niedociśnienia, bradykardii i zapaści sercowo-naczyniowej.

Zakażenia i zaburzenia immunologiczne

Metotreksat musi być stosowany bardzo ostrożnie w przypadku czynnego zakażenia i zwykle jest przeciwwskazany u pacjentów z jawną supresją odpowiedzi immunologicznej lub w przypadku niedoboru odporności wykazanego w badaniach laboratoryjnych.

Może wystąpić zapalenie płuc, które w niektórych przypadkach może prowadzić do niewydolności oddechowej). W związku z leczeniem metotreksatem mogą wystąpić potencjalnie śmiertelne zakażenia oportunistyczne, w tym zakażenie *Pneumocystis carinii*. Jeśli pacjent wykazuje objawy zaburzeń płucnych, należy rozważyć zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Metotreksat może wpływać na wyniki badań immunologicznych. Uodpornienie po szczepieniu może być mniej skuteczne podczas leczenia metotreksatem. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku obecności nieczynnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynnienia. Zazwyczaj nie zaleca się szczepienia żywymi wirusami.

Toksyczny wpływ na skórę: Ze względu na ryzyko fototoksyczności, pacjent musi unikać światła słonecznego i solarium.

Monitorowanie leczenia

Pacjenci leczeni metotreksatem powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aby móc natychmiast wykryć działanie toksyczne. Przed leczeniem należy wykonać badania obejmujące pełną morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek, badania aktywności enzymów wątrobowych, badania na zakażenie WZW typu B i C, badanie czynności nerek oraz badanie RTG. Toksyczne działanie metotreksatu może wystąpić nawet po małych dawkach, toteż ważne jest, aby dokładnie kontrolować leczonych pacjentów. Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześniej wykryte.

Po rozpoczęciu leczenia, po zmianie dawki lub w okresie, kiedy istnieje zwiększone ryzyko podwyższonego stężenia metotreksatu (np. odwodnienie), należy monitorować leczenie.

W razie konieczności należy wykonać biopsję szpiku kostnego.

Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy krwi może znacznie zmniejszyć toksyczność metotreksatu; rutynowa kontrola stężenia metotreksatu w surowicy krwi jest konieczna w zależności od dawki lub protokołu terapii.

Leukopenia i malopłytkowość występują zazwyczaj 4 -14 dni po podaniu metotreksatu. W rzadkich przypadkach może wystąpić nawrót leukopenii w ciągu 12 - 21 dni po podaniu metotreksatu. Leczenie metotreksatem należy kontynuować tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.2).

Zahamowanie układu krwiotwórczego: Zahamowanie układu krwiotwórczego wywołane przez metotreksat może wystąpić nagle i po pozornie bezpiecznych dawkach. W przypadku jakiegokolwiek znacznego zmniejszenia liczby leukocytów lub płytek krwi, leczenie należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów wskazujących na zakażenie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki hematotoksyczne (np. leflunomid), morfologia krwi oraz liczba płytek krwi powinny być ściśle kontrolowane.

Testy czynnościowe wątroby: Szczególną uwagę należy zwrócić na objawy rozpoczynającego się toksycznego działania na wątrobę. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli występują jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub w biopsji wątroby, lub jeśli pojawią się one w czasie leczenia. Nieprawidłowości powinny wrócić do normy w ciągu dwóch tygodni, po czym leczenie można wznowić w zależności od decyzji lekarza. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy seryjne badania biochemiczne oraz badanie propeptydu kolagenu typu III mogą skutecznie wykryć toksyczny wpływ na wątrobę. Ocena ta powinna rozróżniać pacjentów bez czynników ryzyka i pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak nadmierne uprzednie spożycie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, przebyte choroby wątroby, wywiad rodzinnym w kierunku dziedzicznych chorób wątroby, cukrzyca, otyłość i wcześniejszy kontakt z lekami lub substancjami hepatotoksycznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem lub stosowanie skumulowanych dawek wynoszących 1,5 g lub więcej.

Badania przesiewowe aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: Przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, dwa lub trzy razy powyżej górnej granicy normy, zgłaszano z częstością 13 - 20%. W przypadku stałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie terapii.

Cukrzyca insulinozależna

Pacjenci chorzy na cukrzycę insulinozależną powinni być starannie obserwowani, ponieważ może u nich wystąpić marskość wątroby oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Ze względu na potencjalnie toksyczny wpływ na wątrobę, inne leki o działaniu hepatotoksycznym nie powinny być stosowane w trakcie leczenia metotreksatem, *o ile nie jest to bezwzględnie konieczne*, a także należy unikać spożywania alkoholu lub znacznie je ograniczyć (patrz punkt 4.5). Ścisłejsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych należy prowadzić u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki hepatotoksyczne (np. leflunomid). Należy to również brać pod uwagę, jeżeli podawane są jednocześnie leki hematotoksyczne.

Złośliwe chłoniaki mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu. W takim przypadku należy przerwać leczenie metotreksatem. Jeśli chłoniak nie ustąpi samoistnie, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego.

Czynność nerek: Podczas leczenia metotreksatem chorych z zaburzeniami czynności nerek należy wykonywać kontrolne badania czynnościowe nerek oraz badanie moczu, ponieważ zaburzenie czynności nerek powoduje zmniejszenie wydalania metotreksatu, co może doprowadzić do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W przypadku możliwego zaburzenia czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku), wymagane jest ścisłe monitorowanie czynności nerek. Dotyczy to szczególnie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wpływają na wydalanie metotreksatu i powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub które mogą potencjalnie prowadzić do zaburzeń układu krwiotwórczego. Odwodnienie może również nasilać toksyczność metotreksatu. Zalecana jest alkalizacja moczu i zwiększenie diurezy.

Układ oddechowy: Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z towarzyszącą eozynofilią; zgłaszano również przypadki zgonów. Objawy zazwyczaj obejmują duszność, kaszel (szczególnie suchy nieproduktywny kaszel) i gorączkę, które należy monitorować podczas każdej wizyty kontrolnej. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc oraz o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia uporczywego kaszlu lub duszności.

Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania.

U pacjentów z objawami płucnymi należy przerwać leczenie metotreksatem i przeprowadzić dokładne badania (w tym RTG klatki piersiowej) w celu wykluczenia zakażenia. Jeśli podejrzewana jest choroba płuc wywołana przez metotreksat, należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami oraz nie należy wznawiać leczenia metotreksatem.

Objawy ze strony płuc wymagają szybkiego rozpoznania i przerwania leczenia metotreksatem. Zapalenie płuc może wystąpić po wszystkich dawkach.

Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy lub ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu.

Dzieci

Metotreksat należy stosować ostrożnie u dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi protokołami terapii u dzieci. Ciężkie działanie neurotoksyczne, często objawiające się jako uogólnione lub ogniskowe napady drgawek, zgłaszano z niespodziewanie większą częstością u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych pośrednią dawką metotreksatu podawaną dożylnie (1 g/m^2). U pacjentów z objawami często obserwowano w diagnostycznych badaniach obrazowych leukoencefalopatię i (lub) mikroangiopatyczne zwapnienia.

Osoby w podeszłym wieku

Z powodu pogorszenia czynności wątroby i nerek, a także zmniejszenia rezerw kwasu foliowego, u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć stosowanie względnie małych dawek. Pacjenci tacy powinni być starannie obserwowani pod kątem wczesnych objawów toksyczności.

Sód

Metotreksat do wstrzykiwań zawiera 345,59 mg (15,033 mmol) sodu w maksymalnej dawce dobowej (1800 mg). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cyprofloksacyna

Wydalanie metotreksatu prawdopodobnie jest zmniejszone (zwiększone ryzyko toksyczności).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Preparaty NLPZ nie powinny być podawane przed lub jednocześnie z dużymi dawkami metotreksatu, stosowanymi w leczeniu stanów chorobowych, takich jak kostniakomięsak. Jednoczesne stosowanie NLPZ i metotreksatu w dużych dawkach może powodować zwiększone i utrzymujące się stężenie metotreksatu w surowicy krwi, prowadząc do zgonów z powodu ciężkiej toksyczności hematologicznej oraz w obrębie przewodu pokarmowego. NLPZ i salicylany mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu na modelach zwierzęcych oraz zwiększać toksyczność poprzez zwiększanie stężenia metotreksatu. Należy więc zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania NLPZ i małych dawek metotreksatu.

Podtlenek azotu

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, zwiększając jego toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję i zapalenie jamy ustnej oraz w przypadku podawania dooponowego: ostrą, nieprzewidywalną neurotoksyczność. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Leflunomid

Metotreksat w skojarzeniu z leflunomidem może zwiększać ryzyko pancytopenii.

Probenecyd

Probenecyd zmniejsza transport kanalikowy w nerkach, toteż należy unikać jego stosowania razem z metotreksatem.

Penicyliny

Penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu. Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy i układ pokarmowy obserwowano w związku ze stosowaniem dużych i małych dawek metotreksatu.

Doustne antybiotyki

Doustne antybiotyki, takie jak tetracyklina, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum mogą zmniejszać wchłanianie metotreksatu lub wpływać na krążenie jelitowo-wątrobowe przez hamowanie flory jelit, a tym samym metabolizm metotreksatu przez bakterie. W pojedynczych przypadkach, trimetoprym/sulfametoksazol nasilał hamowanie czynności szpiku kostnego u hospitalizowanych pacjentów, leczonych metotreksatem, prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie wydzielania kanalikowego i (lub) dodatkowe działanie antyfolianowe.

Chemioterapeutyki

Zwiększenie toksycznego wpływu na nerki można zaobserwować, gdy duże dawki metotreksatu są podane w skojarzeniu z potencjalnie nefrotoksycznymi chemioterapeutykami (np. cisplatyna).

Radioterapia

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i radioterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia martwicy tkanek miękkich i martwicy kości.

Cytarabina

Leczenie skojarzone z użyciem cytarabiny i metotreksatu może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich neurologicznych działań niepożądanych, począwszy od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów podobnych do udaru mózgu.

Produkty hepatotoksyczne

Nie badano ryzyka zwiększenia hepatotoksyczności podczas jednoczesnego podawania metotreksatu z innymi produktami o działaniu hepatotoksycznym. Jednakże w takich przypadkach obserwowano toksyczny wpływ na wątrobę. Pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z lekami o znanym działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid, azatiopryna, sulfasalazyna, retinoidy) należy uważnie obserwować pod kątem objawów jakiegokolwiek zwiększenia hepatotoksyczności.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny. Stężenie teofiliny musi być kontrolowane podczas jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Merkaptopuryna

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryny w osoczu. Leczenie skojarzone metotreksatem z merkaptopuryną może więc wymagać dostosowania dawkowania.

Leki w dużym stopniu wiążące się z białkami osocza

Metotreksat jest częściowo związany z albuminami osocza. Inne silnie wiążące się z albuminami leki, takie jak salicylany, fenylobutazon, fenytoina i sulfonamidy mogą zwiększać toksyczność metotreksatu poprzez wypieranie z połączeń z białkami.

Furosemid

Jednoczesne stosowanie furosemidu i metotreksatu może powodować zwiększenie stężenia metotreksatu ze względu na konkurencyjne hamowanie wydzielania kanalikowego.

Witaminy

Preparaty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą powodować zmniejszoną odpowiedź na ogólnoustrojowo podawany metotreksat, jednakże zaburzenia, w których występuje niedobór kwasu foliowego mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania metotreksatu.

Inhibitory pompy protonowej

Dane literaturowe wskazują, że jednocześnie podawanie inhibitorów pompy protonowej i metotreksatu, zwłaszcza w dużych dawkach, może powodować zwiększenie i utrzymywanie się stężenia metotreksatu i (lub) jego metabolitu w osoczu, co może prowadzić do toksyczności metotreksatu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym - antykoncepcja u kobiet

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

Antykoncepcja u mężczyzn

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

W ramach środków ostrożności zalecane jest, aby pacjenci aktywni seksualnie lub ich partnerki stosowali niezawodne metody antykoncepcji w czasie leczenia pacjenta i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża:

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

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

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

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

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

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w okresie ciąży na metotreksat w dawkach powyżej 30 mg/tydzień, ale przewiduje się większy wskaźnik poronień samoistnych i wad wrodzonych, zwłaszcza w przypadku typowych dawek stosowanych we wskazaniach onkologicznych.

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

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

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka kobiecego w ilościach powodujących ryzyko dla dziecka, nawet po dawkach terapeutycznych. Karmienie piersią musi być przerwane w trakcie leczenia metotreksatem.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia. Przed zastosowaniem we wskazaniach onkologicznych kobietom planującym zajście w ciążę zaleca się w miarę możliwości zgłoszenie się przed rozpoczęciem leczenia na konsultację do poradni genetycznej, a mężczyźni powinni skorzystać z porady dotyczącej możliwości przechowania nasienia pobranego przed rozpoczęciem terapii, ponieważ metotreksat w większych dawkach może mieć działanie genotoksyczne (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i wykonywania prac wymagających dużej precyzji należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych w postaci zmęczenia i zawrotów głowy, a także zaburzonej zdolności do reagowania i dokonywania osądów.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie konwencjonalne i wysokodawkowe

Częstość i stopień nasilenia działań niepożądanych zależy od podawanej dawki, czasu trwania ekspozycji oraz sposobu podawania, ale są one obserwowane dla wszystkich dawek i mogą występować w dowolnym momencie podczas leczenia. Większość działań niepożądanych jest odwracalnych, jeśli są rozpoznane we wczesnym stadium. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie (patrz 4.9). Jeśli leczenie metotreksatem zostaje wznowione, należy to zrobić ostrożnie, po odpowiednim uwzględnieniu konieczności dalszego leczenia. Wymagana jest zwiększona czujność w odniesieniu do nawrotu toksyczności. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, leukopenia, nudności i wzdęcia. Inne często zgłaszane działania niepożądane to złe samopoczucie, nietypowe zmęczenie, dreszcze i gorączka, zawroty głowy, zmniejszona odporność na zakażenia. Stosowanie kwasu folinowego podczas terapii wysokimi dawkami może przeciwdziałać lub łagodzić wiele działań niepożądanych. Jeśli widoczne są oznaki leukopenii zalecane jest tymczasowe przerwanie leczenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		<i>Herpes zoster</i>			Posocznica, zakażenia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
					oportunistyczne (w niektórych przypadkach mogą być śmiertelne), zakażenia spowodowane przez wirus cytomegalii	
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość	Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia hematopoezy	Niedokrwistość megaloblastyczna	Ciężki przebieg zahamowania szpiku kostnego, niedokrwistość aplastyczna, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne), eozynofilia i neutropenia, zaburzenia limfoproliferacyjne	Krwotok, krwiak
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje rzekomoanafilaktyczne, alergiczne zapalenie naczyń		Immunosupresja, hipogammaglobulinemia	
Zaburzenia psychiczne					Bezsensowność, zaburzenia poznawcze	Psychoza
Zaburzenia układ nerwowy		Bóle głowy, zmęczenie, senność	Zawroty głowy, dezorientacja, depresja, drgawki, encefalopatia	Nasilone zaburzenia widzenia, zmiany nastroju, niedowłady, wpływ na mowę w tym dysfagia i afazja, mielopatia	Ból, osłabienie mięśni i parestezje kończyn, miastenia, zmiany odczuwania smaku (metaliczny smak), odczyn oponowy (porażenie, wymioty), ostre aseptyczne zapalenie opon	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek, retinopatia, przemijająca ślepota/utrata wzroku, obrzęk wokół oczu,	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
					zapalenie powiek, łzawienie, światłowstręt	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Pojedyncze przypadki chłoniaka, które w wielu przypadkach ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń	Niedociśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnicza, zakrzepica mózgowa, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył siatkówki, zatorowość płucna)		Obrzęk mózgu, wybroczyny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Powikłania płucne wskutek śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych/ zapalenia płuc i związane z tym zgony (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem). Typowe objawy mogą obejmować: ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel; duszność przechodząca w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, należy	Włóknienie płuc	Zapalenie gardła, bezdech, astma oskrzelowa	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> , duszność, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Obserwowano także zakażenia, w tym zapalenie płuc. Wyсіk w jamie opłucnowej	Ostry obrzęk płuc

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
		natychmiast przerwać leczenie metotreksatem i wykluczyć zakażenie (w tym zapalenie płuc).				
Zaburzenia żołądka i jelit	Utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła (szczególnie w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu). Zapalenie jamy ustnej, niestrawność	Biegunka (szczególnie w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu)	Krwawienie z przewodu pokarmowego i owrzodzenie, zapalenie trzustki	Zapalenie dziąseł, zapalenie jelit, smoliste stolce (krwawe stolce), zaburzenia wchłaniania	Krwawe wymioty, toksyczne rozszerzenie okrężnicy	Toksyczne rozdęcie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfataza zasadowa i stężenia bilirubiny.		Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby (występuje często pomimo regularnie monitorowanych, prawidłowych wartości enzymów wątrobowych), powikłania cukrzycy, zmniejszenie stężenia albumin w osoczu.	Ostre zapalenie wątroby i hepatotoksyczność	Uaktywnienie przewlekłego zapalenia wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby. Ponadto obserwowano zapalenie wątroby wywołane przez wirus opryszczki pospolitej i niewydolność wątroby (patrz także uwagi dotyczące biopsji wątroby w punkcie 4.4).	Zaburzenie metaboliczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Osutka, rumień, świąd	Pokrzywka, nadwrażliwość, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, wzrost guzków reumatycznych, pólpasiec, bolesne zmiany blaszki łuszczykowej; ciężkie reakcje toksyczne: zapalenie naczyń, opryszczkowate	Zwiększenie zmian barwnikowych paznokci, trądzik, wybroczyny, rumień wielopostaciowy, skórne wykwity rumieniowe	Czyraczność, teleangiektazje, ostra zaskórnicza; ponadto zgłaszano występowanie nokardiozy, histoplazmozy i grzybiczy wywołanej przez <i>Cryptococcus</i> oraz rozsianie opryszczki. Alergiczne zapalenie	Łuszczenie się skóry (złuszczone zapalenie skóry), martwica skóry

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
			wykwity skórne, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella).		naczyni, zapalenie gruczołów potowych	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Osteoporoza, bóle stawów, bóle mięśni	Złamanie przeciążeniowe		Martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (z możliwym krwimoczem), trudności w oddawaniu moczu	Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, azotemia, hiperurykemia, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi	Białkomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zapalenie i owrzodzenie pochwy		Utrata libido, impotencja, oligospermia, zaburzenia menstruacji, upławy, bezpłodność, ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ciężkie reakcje alergiczne prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego		Gorączka, zaburzenia gojenia ran	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Cukrzyca		

Następujące działania niepożądane były również zgłaszane, ale ich częstość nie została ustalona: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* (w tym odwracalne przypadki), obumarcie płodu, uszkodzenia płodu, poronienia.

Toksyczność ogólnoustrojowa i narządowa

Chłoniak

Chłoniak złośliwy, mogący ulegać remisji po zaprzestaniu leczenia metotreksatem; może wystąpić u pacjentów leczonych małymi dawkami, a zatem nie musi wymagać żadnego leczenia cytotoksycznego. W pierwszej kolejności należy przerwać podawanie metotreksatu oraz rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli chłoniak nie ulega remisji.

Hematologia

Metotreksat może hamować hematopoezę i powodować niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, pancytopenię, leukopenię, neutropenię i (lub) małopłytkowość. Metotreksat należy podawać ostrożnie u pacjentów z nowotworami złośliwymi i czynnikami wpływającymi na hematopoezę. Podczas

leczenia chorób nowotworowych, metotreksat należy podawać tylko pod warunkiem, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko zahamowania czynności szpiku.

Płuca

Choroby płuc spowodowane przez metotreksat, takie jak ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc stanowią potencjalnie niebezpieczne powikłania, które mogą pojawić się w dowolnym czasie w trakcie leczenia. To działanie niepożądane, zgłaszane podczas leczenia małymi dawkami, nie zawsze jest w pełni odwracalne. Odnotowano przypadki zgonów. Objawy zajęcia płuc lub objawy, takie jak suchy nieproduktywny kaszel, gorączka, bóle w klatce piersiowej, duszność, niedotlenienie i zmiany naciekowe na zdjęciu RTG płuc lub nieswoiste zapalenie płuc, które występuje w związku z leczeniem metotreksatem, może wskazywać na potencjalnie ciężkie uszkodzenia i wymagać przerwania leczenia oraz starannego zbadania. Zmiany w płucach mogą wystąpić po wszystkich dawkach. Należy wykluczyć możliwość zakażenia (w tym zapalenia płuc).

Przewód pokarmowy

Jeśli wystąpią wymioty, biegunka lub zapalenie jamy ustnej z następczym odwodnieniem, leczenie metotreksatem należy przerwać do czasu ustąpienia dolegliwości. Może wystąpić krwotoczne zapalenie jelit i zgon, spowodowany perforacją jelita. Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów z chorobą wrzodową i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Zapaleniu jamy ustnej można zapobiec lub je złagodzić stosując płyny do płukania ust z kwasem folinowym.

Wątroba

Leczenie metotreksatem wiąże się potencjalnym ryzykiem ostrego zapalenia wątroby i przewlekłej hepatotoksyczności (zwłóknienie i marskość). Przewlekła toksyczność jest potencjalnie śmiertelna i występuje zwykle po długotrwałym stosowaniu (z reguły po upływie 2 lub więcej lat) oraz po całkowitej skumulowanej dawce większej niż 1,5 g. W badaniach z udziałem pacjentów z łuszczycą, hepatotoksyczność była proporcjonalna do skumulowanej dawki i ulegała nasileniu pod wpływem alkoholizmu, nadwagi, cukrzycy i wieku.

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych jest często obserwowane po leczeniu metotreksatem i zazwyczaj nie wymaga dostosowania leczenia. Istniejące nieprawidłowe wartości prób wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w osoczu może wskazywać na ciężkie uszkodzenie wątroby.

Metotreksat powodował uczynnienie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Niektóre przypadki uczynnienia zapalenia wątroby typu B wystąpiły po odstawieniu metotreksatu. Badania kliniczne i laboratoryjne powinny być przeprowadzane w celu zbadania wszelkich przypadków choroby wątroby u pacjentów z wcześniejszym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Na podstawie tych badań, leczenie metotreksatem może okazać się nieodpowiednie dla niektórych pacjentów.

W przypadku zaburzenia czynności wątroby, działania niepożądane metotreksatu (w szczególności zapalenie jamy ustnej) mogą ulec nasileniu.

Nerki

Metotreksat może spowodować uszkodzenie nerek, które może doprowadzić do ostrej niewydolności nerek. Po leczeniu dużymi dawkami czynność nerek może ulec pogorszeniu do takiego stopnia, że hamowane jest wydalanie metotreksatu, a w rezultacie może wystąpić ogólnoustrojowe działanie toksyczne metotreksatu. W celu zapobieżenia niewydolności nerek, zaleca się alkalizację moczu i przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów (co najmniej 3 l/dobę). Zaleca się oznaczanie stężenia metotreksatu w surowicy oraz badanie czynności nerek.

Skóra

Ciężkie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem reakcje skórne, w tym martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy zgłaszano w ciągu kilku dni od leczenia doustnego, dożylnego, domięśniowego lub dokanałowego metotreksatem podanym w dawce pojedynczej lub wielokrotnie. Popromienne zapalenie skóry i oparzenia słoneczne mogą ulec nasileniu po zastosowaniu metotreksatu.

OUN

Istnieją doniesienia o wystąpieniu leukoencefalopatii po leczeniu dożylnym metotreksatem u pacjentów, którzy przeszli radioterapię czaszki i kręgosłupa. U dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych umiarkowanie dużymi dożylnymi dawkami metotreksatu (1 g/m^2) zgłaszano niespodziewane zwiększenie częstości ciężkich przypadków neurotoksyczności, często w postaci uogólnionych lub ogniskowych napadów drgawek. Pacjenci z obecnymi objawami często mieli leukoencefalopatię i (lub) mikroangiopatyczne zwapnienia w badaniach rentgenowskich.

Przewlekła leukoencefalopatia była również obserwowana u pacjentów leczonych podawanymi wielokrotnie, dużymi dawkami metotreksatu z kwasem foliowym, nawet bez jednoczesnej radioterapii czaszki. Przerwanie terapii metotreksatem nie zawsze powoduje całkowite wyleczenie. Leukoencefalopatia występowała również u pacjentów otrzymujących metotreksat w postaci tabletek.

U pacjentów poddawanych terapii z użyciem dużych dawek zaobserwowano przejściowy ostry zespół neurologiczny. Objawy tego zespołu mogą obejmować zaburzenia zachowania, ogniskowe objawy czuciowo-ruchowe, w tym przejściową ślepotę i nieprawidłowe odruchy. Dokładna przyczyna nie została wyjaśniona.

Przypadki neurologicznych działań niepożądanych, od bólu głowy do porażenia, śpiączki i epizodów udaropodobnych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży otrzymujących jednocześnie cytarabinę.

Leczenie dokanałowe

Podostra neurotoksyczność jest zazwyczaj odwracalna po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.

Klasyfikacja układów narządów	Często (>1/100)
Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego	Ból głowy, chemiczne zapalenie pajęczynówki, podostra neurotoksyczność, martwicza demielinizacyjna leukoencefalopatia
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka

Chemiczne zapalenie pajęczynówki, które może występować w kilka godzin po dokanałowym podaniu metotreksatu charakteryzuje się występowaniem bólu głowy, bólu pleców, sztywności karku, wymiotów, gorączki, odczynu oponowego i pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym podobnej do tej w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Zapalenie pajęczynówki zwykle ustępuje w ciągu kilku dni.

Podostra neurotoksyczność, częsta po wielokrotnym podaniu dokanałowym, wpływa głównie na funkcje motoryczne mózgu lub rdzenia kręgowego. Może wystąpić niedowład i (lub) porażenie kończyn dolnych, z zajęciem jednego lub większej liczby korzeni nerwów rdzeniowych, tetraplegia, zaburzenia czynności mózdzku, porażenie nerwów czaszkowych i napady padaczkowe.

Martwicza demielinizacyjna leukoencefalopatia może wystąpić kilka miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia dokanałowego. Zaburzenie to charakteryzuje się postępującym pogorszeniem stanu neurologicznego z podstępym początkiem, splątaniem, drażliwością i sennością. Ostatecznie może wystąpić ciężkie otępienie, zaburzenia mowy, ataksja, spastyczność, drgawki i śpiączka. Choroba może być śmiertelna. Leukoencefalopatia występuje głównie u pacjentów, którzy otrzymują duże dawki dokanałowo podawanego metotreksatu w połączeniu z radioterapią czaszki i (lub) ogólnoustrojowo podawanym metotreksatem.

Po dokanałowym podaniu metotreksatu należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów neurotoksyczności (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przemijający lub trwały niedowład, encefalopatia).

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Przypadki przedawkowania produktu na ogół były związane z leczeniem doustnym i dokanałowym, chociaż zgłaszano również przedawkowanie związane z podawaniem dożylnym i domięśniowym.

Przypadki przedawkowania często wynikały z przypadkowego codziennego zamiast cotygodniowego przyjęcia leku. Powszechnie zgłaszane objawy po przedawkowaniu drogą doustną to objawy obserwowane dla dawek farmakologicznych, w szczególności zaburzenia hematologiczne i reakcje ze strony przewodu pokarmowego, takie jak leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego. W pewnych przypadkach nie zgłaszano żadnych objawów. Istnieją doniesienia o zgonach związanych z przedawkowaniem. W tych przypadkach były też doniesienia o zaburzeniach takich jak posocznica lub wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczna.

Najczęstsze objawy przedawkowania po podaniu dokanałowym dotyczą OUN i obejmują bóle głowy, nudności i wymioty, drgawki oraz ostrą toksyczną encefalopatię. W niektórych przypadkach nie obserwowano objawów. Istnieją doniesienia o występowaniu zgonów w następstwie przedawkowania po podaniu dokanałowym. W tych przypadkach były też doniesienia o występowaniu wgłobienia migdałków mózdzku z towarzyszącym podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym oraz toksycznej encefalopatii.

Zalecane leczenie

Leczenie z użyciem odtrutki: Kwas folinowy należy podawać pozajelitowo w dawce co najmniej równej wielkości dawki metotreksatu; w miarę możliwości należy go podać w ciągu godziny. Kwas folinowy ma na celu zminimalizowanie szkodliwego wpływu i przeciwdziałanie skutkom przedawkowania metotreksatu. Leczenie kwasem folinowym należy rozpocząć jak najszybciej. Im dłuższy czas upłynie pomiędzy podaniem metotreksatu i rozpoczęciem podawania kwasu folinowego, tym słabszy efekt tłumienia działania toksycznego. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest konieczne, aby móc określić optymalne dawki kwasu folinowego i długość leczenia.

W przypadku znacznego przedawkowania, może być konieczne nawodnienie i alkalizacja moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Wykazano, że standardowa hemodializa oraz dializa otrzewnowa nie powodują zwiększenia eliminacji metotreksatu. W przypadku zatrucia metotreksatem może zostać przeprowadzona doraźna przerywana hemodializa z użyciem dializatora o wysokiej przepuszczalności.

Przedawkowanie po podaniu dokanałowym może wymagać intensywnych ogólnoustrojowych środków wspomagających, takich jak ogólnoustrojowe podawanie dużych dawek kwasu folinowego, alkalizacja moczu, doraźny drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego i perfuzja komorowo-lędzwiowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki; analogi kwasu foliowego.
Kod ATC: L01BA01

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego o działaniu cytostatycznym. Metotreksat hamuje konwersję kwasu foliowego do kwasu tetrahydrofoliowego, ponieważ związek ten ma większe powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej niż naturalny substrat, kwas foliowy. W konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA i powstawania nowych komórek. Metotreksat jest swoisty dla fazy S cyklu komórkowego. Aktywnie proliferujące tkanki, takie jak komórki nowotworowe, komórki szpiku kostnego, komórki płodowe, komórki nabłonka, policzka i śluzówki jelit są zwykle najbardziej podatne na działanie metotreksatu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu dożylnym, maksymalne stężenie metotreksatu w surowicy krwi jest osiągane po ok. 0,5 - 1 godzinie. Istnieje duża zmienność wewnątrz- i międzypersoniczna, szczególnie podczas wielokrotnego podawania dawek. Nasycenie wchłaniania doustnego występuje po dawkach powyżej 30 mg/m².

Dystrybucja:

Około połowa wchłoniętego metotreksatu ulega związaniu z białkami osocza, ale wiązanie to jest odwracalne i metotreksat łatwo przenika do komórek, osiągając największe stężenie w wątrobie, śledzionie i nerkach w postaci poliglutaminianu (może utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy). Metotreksat przenika w mniejszym stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Biotransformacja i wydalanie:

Okres półtrwania wynosi ok. 3 do 10 godzin podczas terapii małymi dawkami i ok. 8 do 15 godzin podczas terapii dużymi dawkami. Eliminacja z osocza jest trójfazowa, a większość metotreksatu jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały, że metotreksat zaburza płodność oraz wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne. Metotreksat jest mutagenny w warunkach *in vivo* i *in vitro*, ale znaczenie kliniczne jest nieznane, ponieważ badania działania rakotwórczego u gryzoni przyniosły różniące się wyniki. Badania toksyczności przewlekłej u myszy, szczurów i psów wykazały występowanie działań toksycznych, takich jak zmiany w obrębie układu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku i toksyczne działanie na wątrobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań zgodności, produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 24 miesiące.

Fiolka po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast po otwarciu.

Po rozcieńczeniu: 24 godziny.

Chemiczna i fizyczna trwałość rozcieńczonego roztworu została wykazana przez 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml: fiolka z bezbarwnego szkła (typ I), zamknięta szarym korkiem z gumy butylowej oraz aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

20 ml i 40 ml: fiolka z bezbarwnego szkła (typ I), zamknięta szarym korkiem z gumy butylowej oraz aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 1 fiolka w pudełku, wielkość opakowań 2 ml, 20 ml i 40 ml
10 fiolek w opakowaniach po 20 ml i 40 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem należy obejrzyć roztwór. Należy stosować jedynie przejrzysty roztwór, pozbawiony jakichkolwiek cząstek.

Roztwór metotreksatu do iniekcji można ponadto rozcieńczyć w odpowiednim rozcieńczalniku, pozbawionym środków konserwujących, takim jak roztwór glukozy (5%) lub roztwór chlorku sodu (0,9%).

W odniesieniu do postępowania z produktem należy uwzględnić następujące ogólne zalecenia: produkt powinien być stosowany i podawany wyłącznie przez przeszkolony personel; mieszanie roztworu powinno odbywać się w wyznaczonych miejscach, z zapewnieniem ochrony personelu i środowiska (np. kabiny bezpieczeństwa); powinna być noszona odzież ochronna (w tym rękawice, okulary ochronne i maski, jeśli to konieczne).

Kobiety w ciąży należące do personelu medycznego nie powinny przygotowywać i (lub) podawać leku Metotrexat Accord.

Metotrexat nie powinien mieć kontaktu ze skórą lub błoną śluzową. W przypadku zanieczyszczenia, skażona okolica musi zostać natychmiast przemyta dużą ilością wody, przez co najmniej dziesięć minut.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić. Odpady powinny być usuwane w odpowiednich oddzielnych pojemnikach, wyraźnie oznakowanych odnośnie zawartości (w płynach ustrojowych i wydalinach pacjenta mogą znajdować się znaczne ilości środków przeciwnowotworowych, toteż wskazane jest, aby zarówno one jak i materiały takie jak zanieczyszczona nimi pościel, były również traktowane jako odpady niebezpieczne). Wszelkie pozostałości niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami przez spalanie.

W razie przypadkowego zanieczyszczenia z powodu rozlania produktu, należy zastosować odpowiednie procedury; narażenie pracowników na działanie czynników przeciwnowotworowych powinno być rejestrowane i monitorowane.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24045

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

03.12.2020