

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metotreksat Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 100 mg metotreksatu.

5 ml roztworu zawiera 500 mg metotreksatu.

10 ml roztworu zawiera 1000 mg metotreksatu.

50 ml roztworu zawiera 5000 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

10,60 mg/ml (0,461 mmol/ml) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, żółty roztwór o pH 7,0-9,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostra białaczka limfoblastyczna, 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.

Metotreksat Accord 100 mg/ml jest roztworem hipertonicznym i nie wolno podawać go dokanałowo.

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

Metotreksat można podawać domięśniowo, dożylnie lub dotętniczo. Metotreksat Accord 100 mg/ml jest roztworem hipertonicznym i nie wolno podawać go 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 wysokich i niskich dawkach zmieniają się, toteż podane zostały jedynie najczęściej stosowane wytyczne i należy je traktować jako przykładowe. Aktualnie opublikowane protokoły powinny być wykorzystywane przy określaniu dawek oraz sposobu i kolejności podawania.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Dawkowanie:

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

Konwencjonalna terapia niskodawkowa: 15-50 mg/m² powierzchni ciała (pc.) 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 pc. (patrz terapia ratunkowa folinianem wapnia).

Terapia wysokodawkowa: W niektórych złośliwych chorobach nowotworowych, 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. Po podaniu wysokich dawek metotreksatu należy rozpocząć terapię ratunkową folinianem wapnia (patrz protokoły leczenia, terapia ratunkowa folinianem wapnia).

Wysokie dawki mogą powodować wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zaleca się podawanie znacznych ilości płynów i alkalizację moczu do pH $\geq 7,0$ poprzez doustne lub dożylnie podanie wodorowęglanu sodu lub acetazolamidu, zgodnie z indywidualnymi protokołami leczenia jako środek zapobiegawczy lub zgodnie z aktualnymi wytycznymi, aby uzyskać pożądane pH moczu.

Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej z zastosowaniem dużych dawek metotreksatu liczba leukocytów i płytek krwi powinna być większa niż wartości minimalne, odpowiednio (leukocyty 1000–1500/mikrolitr, płytki krwi 50–100 tys./mikrolitr). Stosując leczenie dużymi dawkami metotreksatu, należy regularnie kontrolować stężenie metotreksatu w surowicy. Czas pobierania próbek i maksymalne wartości toksycznych stężeń metotreksatu w surowicy, które wymagają podjęcia działań takich jak zwiększenie dawki folinianu wapnia lub dożylnej podaży płynów, można uzyskać z indywidualnych protokołów leczenia. Podczas przeprowadzania cyklu terapii z zastosowaniem dużych dawek metotreksatu konieczne jest dożylnie podawanie płynów i alkalizacja moczu, aby zapobiegać działaniu nefrotoksycznemu. Podczas wlewu metotreksatu należy monitorować ilość wydalanego moczu i wartość pH moczu.

Terapia ratunkowa folinianem wapnia

W związku z tym, że terapia ratunkowa folinianem wapnia zależy w dużej mierze od dawkowania i sposobu podawania pośrednich lub wysokich 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 wysokimi dawkami metotreksatu.

Oprócz podawania folinianu wapnia, środki umożliwiające szybkie wydalanie metotreksatu (utrzymanie dużej diurezy i alkalizacja moczu) stanowią integralną część leczenia ratunkowego.

Podczas leczenia dużymi dawkami należy jednocześnie podawać kwas folinowy. Stężenie metotreksatu w surowicy jest cennym wskaźnikiem tego, jak długo należy kontynuować leczenie kwasem folinowym. Po upływie 48 godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu należy oznaczyć

reszkowe stężenie metotreksatu. Jeśli stężenie reszkowe metotreksatu wynosi $< 0,5$ mikromol/l, nie ma potrzeby stosowania dodatkowego leczenia kwasem folinowym.

Czynność nerek należy monitorować poprzez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla folinianu wapnia. Jeśli wystąpią objawy leukopenii, wskazane jest tymczasowe przerwanie stosowania metotreksatu.

Przedstawione poniżej schematy leczenia stanowią jedynie przykłady.

Dorośli

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute lymphocytic leukaemia*, ALL)

Metotreksat w niskich 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 $20\text{--}40\text{ mg/m}^2$ pc. Dawka podtrzymująca w ALL wynosi $15\text{--}30\text{ mg/m}^2$ pc. raz lub dwa razy w tygodniu.

Inne przykłady dawkowania:

- $3,3\text{ mg/m}^2$ pc. w skojarzeniu z innym lekiem cytostatycznym, raz na dobę przez 4-6 tygodni
- $2,5\text{ mg/kg}$ mc. co tydzień
- wysokie dawki w zakresie od 1 do 12 g/m^2 pc. (dożylnie 1-6 h), powtarzane co 1-3 tygodnie
- 20 mg/m^2 pc. 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/m^2 pc. jest podawana dożylnie w pierwszym i ósmym dniu cyklu. Leczenie jest powtarzane w odstępach co 3 tygodnie. Metotreksat, w dawkach dożylnych od $10\text{--}60\text{ mg/m}^2$ pc., 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 wysokiej dawki metotreksatu z folinianem wapnia, można podawać doksorubicynę, cisplatynę oraz skojarzenie belomycyny, cyklofosfamidu i daktynomycyny (BCD). Metotreksat jest stosowany w wysokich dawkach ($8000\text{--}12\,000\text{ mg/m}^2$ pc.) 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/m^2 pc. podczas kolejnego leczenia. Konieczne jest podanie folinianu wapnia. Metotreksat jest również stosowany w monoterapii kostniakomięsaka z przerzutami.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci 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 $20\text{--}50$, 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, jeśli w ogóle, pacjentom z istotną czynną lub przebytą chorobą wątroby, zwłaszcza spowodowaną alkoholem. Metotreksat jest przeciwwskazany przy stężeniu bilirubiny $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ mikromol/l}$) (patrz punkt 4.3). W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Pacjenci z patologiczną kumulacją płynu

Metotreksat jest powoli eliminowany z jam ciała z patologiczną kumulacją płynu (np. wysięk opłucnowy, wodobrzusze). Powoduje to wydłużenie okresu półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji z osocza i nieoczekiwaną toksyczność.

U pacjentów ze znaczną kumulacją płynu jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia należy usunąć nadmiar płynu stosując drenaż oraz zaleca się monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu.

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 zaburzenia krwi, 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 podaniu błędnie obliczonej dawki. Szczególną ostrożność należy zachować przy obliczaniu dawki (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Pacjenci w trakcie leczenia powinni być objęci odpowiednim nadzorem, aby można było jak najszybciej wykryć i ocenić objawy możliwych działań toksycznych lub działań niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy, mających wiedzę i doświadczenie w stosowaniu terapii antymetabolitycznej, lub pod ich nadzorem.

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.

Należy zachować ostrożność podczas podawania dużych dawek metotreksatu pacjentom otrzymującym terapię inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitor*, IPP) (patrz punkt 4.5). Opisy przypadków i opublikowane badania farmakokinetyczne populacji sugerują, że jednoczesne stosowanie niektórych IPP, takich jak omeprazol, esomeprazol i pantoprazol, z metotreksatem (głównie w dużych dawkach), może powodować zwiększenie i utrzymywanie się stężenia metotreksatu i (lub) jego metabolitu hydroksymetotreksatu w osoczu, co może prowadzić do

toksyczności metotreksatu. W dwóch z tych przypadków obserwowano opóźnioną eliminację metotreksatu, gdy podawano metotreksat w dużych dawkach jednocześnie z IPP, ale nie obserwowano jej, gdy metotreksat podawano jednocześnie z ranitydyną. Jednakże nie przeprowadzono żadnych formalnych badań interakcji metotreksatu z ranitydyną. Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) i metotreksatu w dużych dawkach, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zgłaszano przypadki wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego, od bólu głowy po paraliż, śpiączkę i epizody przypominające udar, głównie u dzieci i młodzieży przyjmujących jednocześnie leki zawierające cytarabinę.

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.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych.

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 jednoczesnego 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).

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów przyjmujących metotreksat obserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nadmierną reakcją na oparzenia słoneczne (patrz punkt 4.8). Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promienie UV, chyba że jest to wskazane ze względów medycznych. Pacjenci powinni stosować odpowiednią ochronę przeciwsłoneczną, aby chronić się przed intensywnym światłem słonecznym.

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

Dożylnie podawanie metotreksatu może prowadzić do ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii, z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy wykonać drenaż **wysięku opłucnowego i wodobrzusza** (patrz punkt 4.2).

Jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawe wymioty lub czarny stolec, należy przerwać stosowanie metotreksatu 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 stosowania dużych dawek, metotreksatu nie wolno mieszać z roztworami, które zawierają środki konserwujące (patrz także punkt 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*) ze skutkiem śmiertelnym po podaniu dożylnym roztworów zawierających środek konserwujący - alkohol benzylowy. Objawy zespołu obejmują nagłe wystąpienie trudności w oddychaniu, niedociśnienie, bradykardię i zapaść sercowo-naczyniową.

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 jirovecii*. Jeśli pacjent wykazuje objawy zaburzeń płucnych, należy rozważyć zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (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.

Monitorowanie leczenia

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie 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 występować nawet przy 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 leczenia.

Leukopenia i małopłytkowość 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, trimetoprym/sulfametoksazol i cytarabina), 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 występują 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 rodzinny 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 transaminaz.

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 ściśle 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) ból w klatce piersiowej 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 z 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 wznowiać 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.

Terapia wysokodawkowa

Zgłaszano przypadki leukoencefalopatii podczas dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu po wcześniejszym naświetlaniu czaszki.

Chociaż zgłaszano, że metotreksat powoduje uszkodzenie chromosomów w komórkach somatycznych zwierząt i komórkach szpiku kostnego u ludzi, działania te są przemijające i odwracalne. U pacjentów leczonych metotreksatem dowody są niewystarczające, aby umożliwić ostateczną ocenę jakiegokolwiek zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu.

Dzieci

Metotreksat należy stosować ostrożnie u dzieci i młodzieży. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi protokołami leczenia 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/m² pc.). U pacjentów z objawami często obserwowano leukoencefalopatię i (lub) mikroangiopatyczne zwapnienia w diagnostycznych badaniach obrazowych.

Pacjenci 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 niskich dawek. Pacjenci tacy powinni być starannie obserwowani pod kątem wczesnych objawów toksyczności.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 194 mg sodu w zalecanej maksymalnej dawce dobowej, co odpowiada 9,7 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metotreksat zwykle stosuje się w połączeniu z innymi cytostatykami. Podczas chemioterapii skojarzonej z lekami o takim samym działaniu farmakologicznym można spodziewać się toksyczności addytywnej, zwłaszcza w odniesieniu do hamowania czynności szpiku kostnego, toksyczności nerkowej, żołądkowo-jelitowej i płucnej (patrz punkt 4.4).

Należy pamiętać o interakcjach farmakokinetycznych między metotreksatem, lekami przeciwdrgawkowymi (zmniejszenie stężenia metotreksatu we krwi) i 5-fluorouracylem (wydłużenie okresu półtrwania 5-fluorouracylu).

W przypadku (wcześniejszego) leczenia substancjami, które mogą wywoływać działania niepożądane w obrębie szpiku kostnego (np. sulfonamidy, trimetoprim/sulfametoksazol (ko-trimoksazol), chloramfenikol, pirymetamina), należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń hematopoezy podczas terapii metotreksatem.

Jednoczesne podawanie leków powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trimetoprim/sulfametoksazol) może prowadzić do zwiększonej toksyczności metotreksatu. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z istniejącym niedoborem kwasu foliowego.

Należy wziąć pod uwagę możliwość opóźnienia klirensu metotreksatu podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi.

Ze względu na możliwy wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedury immunologiczne oceniające reakcję immunologiczną). Podczas leczenia metotreksatem nie wolno wykonywać równoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami (patrz punkt 4.3).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Preparaty NLPZ nie powinny być podawane przed lub jednocześnie z wysokimi dawkami metotreksatu stosowanymi w leczeniu stanów chorobowych, takich jak kostniakomięsak. Jednoczesne stosowanie NLPZ i metotreksatu w dużych dawkach może powodować zwiększone i długotrwałe stężenie metotreksatu w surowicy krwi, prowadząc do zgonów z powodu ciężkiej toksyczności hematologicznej oraz w obrębie przewodu pokarmowego. Preparaty NLPZ i salicylany mogą zmniejszać wydzielanie kanalikowe metotreksatu na modelach zwierzęcych oraz zwiększać toksyczność, zwiększając stężenie metotreksatu. Należy więc zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania NLPZ i niskich 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 podania 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 i śródmiąższowego zapalenia płuc

Probenecyd

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

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 metabolizmu metotreksatu przez bakterie. W pojedynczych przypadkach trimetoprim/sulfametoksazol zwiększał hamowanie czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych metotreksatem, prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie wydzielania kanalikowego i (lub) dodatkowe działanie antyfolianowe.

Antybiotyki, takie jak penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna, mogą w indywidualnych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, w wyniku czego może dojść do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy oraz jednoczesnego wystąpienia toksyczności hematologicznej i żołądkowo-jelitowej.

Chemioterapeutyki

Zwiększenie toksycznego wpływu na nerki można zaobserwować, gdy wysokie dawki metotreksatu są podane w połączeniu z potencjalnie nefrotoksycznymi chemioterapeutykami (np. cisplatyną).

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 paralizu, śpiączki i epizodów podobnych do udaru mózgu.

Produkty lecznicze 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 w kierunku objawów jakiegokolwiek zwiększenia hepatotoksyczności.

Regularne spożywanie alkoholu i przyjmowanie dodatkowych leków wykazujących działanie hepatotoksyczne zwiększa prawdopodobieństwo hepatotoksycznego działania metotreksatu.

Produkty lecznicze hematotoksyczne

Podawanie dodatkowych hematotoksycznych produktów leczniczych zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hematotoksycznych działań niepożądanych. Jednoczesne podawanie metamizolu i metotreksatu może nasilić hematotoksyczne działanie metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego należy unikać ich jednoczesnego podawania.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny. Stężenie teofiliny musi być kontrolowane podczas jednoczesnego leczenia metotreksatem. Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje z kofeiną, czarna herbata), ponieważ działanie metotreksatu może ulegać osłabieniu wskutek możliwej interakcji między metotreksatem i metyloksantynami na receptorach adenozyne.

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, barbiturany, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, pochodne amidopiryny, sulfonamidy, leki hipoglikemizujące, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas p-aminobenzoesowy mogą zwiększać toksyczność metotreksatu poprzez wypieranie z połączeń z białkami i w ten sposób zwiększyć biodostępność (pośrednie zwiększenie dawki).

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. Jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do opóźnionej eliminacji nerkowej metotreksatu. W skojarzeniu z pantoprazolem w jednym przypadku stwierdzono zahamowanie wydalania nerkowego metabolitu 7-hydroksymetotreksatu, z towarzyszącymi bólami mięśni i dreszczami.

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 3 miesiące od zakończenia przyjmowania metotreksatu. Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

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

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

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

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

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

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

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

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

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka ludzkiego w ilościach powodujących ryzyko dla dziecka, nawet po dawkach terapeutycznych. Karmienie piersią musi być przerwane przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem (patrz punkt 4.3).

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 punkt 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		<i>Herpes zoster</i>			Posocznica, zakażenia 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, eozynofilia i neutropenia, zaburzenia limfoproliferacyjne	Krwotok, krwiak
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje rzekomoanafilaktyczne, alergiczne zapalenie naczyń		Immunosupresja, hipogammaglobulinemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne					Bezsennaść, zaburzenia poznawcze	Psychoza

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zmęczenie, senność	Zawroty głowy, dezorientacja, depresja, drgawki, encefalopatia	Nasilone zaburzenia widzenia, zmiany nastroju, niedowłady, zaburzenia mowy w tym dyzartria i afazja, mielopatia	Ból, osłabienie mięśni lub parestezje kończyn, miastenia, zmiany odczuwania smaku (metaliczny smak), odczyn oponowy (porażenie, wymioty), ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zapalenie spojówek, retinopatia, przemijająca ślepota/utrata wzroku, obrzęk wokół oczu, 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 mózgową, zakrzepowe zapalenie		Obrzęk mózgu, wybroczyny

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył siatkówki, zatorowość płucna)		
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 natychmiast przerwać leczenie metotreksatem	Włóknienie płuc	Zapalenie gardła, bezdech, astma oskrzelowa	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		i wykluczyć zakażenie (w tym zapalenie płuc).				
Zaburzenia żołądka i jelit	Utrata łaknienia, nudności, wymioty, ból 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	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa i bilirubina).		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, pigmentacja skóry, utrata włosów,	Zwiększenie zmian barwnikowych	Czyrączność, teleangiektazje, ostra zanokcica; ponadto	Łuszczenie się skóry (złuszczone zapalenie)

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			wzrost guzków reumatycznych, półpasiec, bolesne zmiany blaszki łuszczykowej; ciężkie reakcje toksyczne: zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella), reakcje nadwrażliwość i na światło.	paznokci, trądzik, wybroczyny rumień wielopostaciowy, skórne wykwity rumieniowe	zgłaszano występowanie nokardiozy, histoplazmozy i grzybicy wywołanej przez <i>Cryptococcus</i> oraz rozsianie opryszczki. Alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie gruczołów potowych	skóry), martwica skóry
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,	

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
					bezpłodność, ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ciężkie reakcje alergiczne prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego		Gorączka, zaburzenia gojenia ran	

Następujące działania niepożądane były również zgłaszane, ale ich częstość nie została ustalona: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (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 niskimi 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 wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia. To działanie niepożądane, zgłaszane podczas leczenia niskimi 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 reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i zaostrzenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Niektóre przypadki reaktywacji 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 wysokimi 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 zapobiegania 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 śmiertelne reakcje skórne, w tym martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy zgłaszano w ciągu kilku dni od leczenia doustnego, domięśniowego lub dożylnego metotreksatem podanym w dawce pojedynczej lub wielokrotnej. Popromienne zapalenie skóry i oparzenia słoneczne mogą ulec nasileniu w trakcie stosowania 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 wysoką dożylną dawką metotreksatu (1 g/m² pc.) 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 powodowało całkowite wyleczenie.

Leukoencefalopatia występowała również u pacjentów otrzymujących metotreksat w postaci tabletek.

U pacjentów poddawanych terapii z użyciem wysokich 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.

Leczenie dokanałowe

Podostra neurotoksyczność jest zazwyczaj odwracalna po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.

Klasyfikacja układów i 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/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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 produktu 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 mózgu 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-lędźwiowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego.

Kod ATC: L01BA01

Mechanizm działania

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 to do zahamowania syntezy DNA i powstawania nowych komórek. Metotreksat jest swoisty dla fazy S cyklu komórkowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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. Podanie podskórne, dożylne i domięśniowe wykazało podobną biodostępność.

Dystrybucja

Około połowa wchłoniętego metotreksatu ulega związaniu z białkami osocza, ale wiązanie to jest odwracalne i metotreksat łatwo przenika do komórek, osiągając najwyższe 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.

Metabolizm

Okres półtrwania wynosi ok. 3 do 10 godzin podczas terapii niskimi dawkami i ok. 8 do 15 godzin podczas terapii wysokimi dawkami. Okres półtrwania może być wydłużony nawet czterokrotnie u pacjentów z trzecią przestrzenią (wysięk opłucnowy, wodobrzusze). Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Główny metabolit stanowi 7-hydroksymetotreksat. Metotreksat przenika przez barierę łożyskową u szczurów i małp.

Eliminacja

Eliminacja z osocza jest trójfazowa, a większość metotreksatu jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 24 godzin. Wydalanie następuje głównie w postaci niezmienionej w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania w kanalikach proksymalnych nerek. Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu jest wydalane z żółcią. Występuje wyraźne krążenie jelitowo-wątrobowe.

W przypadku niewydolności nerek eliminacja jest znacznie opóźniona. Nie jest znane upośledzenie eliminacji w przypadku niewydolności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po wielokrotnym podaniu

Badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały toksyczne skutki w postaci uszkodzeń przewodu pokarmowego, mielosupresji i hepatotoksyczności.

Potencjał mutageny i rakotwórczy

Długoterminowe badania na szczurach, myszach i chomikach nie wykazały rakotwórczego potencjału metotreksatu. Metotreksat indukuje mutacje genów i chromosomów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Podejrzewa się działanie mutagenne u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Zidentyfikowano działanie teratogenne u czterech gatunków (szczurów, myszy, królików, kotów). U makaków rebus nie wystąpiły żadne wady rozwojowe porównywalne z tymi u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu
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:

Chemiczna i fizyczna trwałość rozcieńczonego roztworu została wykazana w 5% roztworze glukozy oraz 0,9% roztworze NaCl dla stężeń 5 mg/ml i 20 mg/ml przez 36 godzin w temperaturze 20-25°C i 35 dni w temperaturze 2-8°C. Rozcieńczony produkt jest stabilny w obu rozcieńczalnikach, w obu stężeniach, przez 36 godzin w temperaturze 20-25°C i 35 dni w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik; czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, potwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Wielkość opakowania:

1 fiolka o objętości 5 ml, 10 ml lub 50 ml w tekturowym pudełku.

5 fiolek o objętości 5 ml, 10 ml lub 50 ml w tekturowym pudełku.

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 obejrzeć 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 Metotreksat Accord.

Metotreksat 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

24046

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 czerwca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.01.2025