

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD
WZGLEDEN
MERYTORYCZNYM

2007-12-07

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

(*Methotrexatum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml koncentratu zawiera 100 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Schematy dawkowania ochronnego folinianu wapnia zależą od podanej dawki metotreksatu. Zwykle stosuje się do 150 mg w dawkach podzielonych, w ciągu 12-24 godzin, we wstrzyknięciu domięśniowym, w dożylnym wstrzyknięciu w postaci szybkiego wlewu (bolus), albo we wlewie dożylnym lub dożelnym i następnie 12-25 mg domięśniowo, dożylne lub 15 mg doustnie (jedna kapsułka), co sześć godzin przez następne 48 godzin. Leczenie osłonowe zaczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia wlewu z metotreksatem. Jeśli zastosowano mniejsze dawki metotreksatu (mniej niż 100 mg), wystarczy podać jedną kapsułkę (15 mg) folinianu wapnia co sześć godzin przez 48 do 72 godzin.

Podane niżej schematy należy traktować jedynie jako przykłady.

Białaczka:

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

Rak piersi:

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

Nabłoniak kosmówkowy złośliwy:

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

Łuszczyca:

Zalecana początkowa dawka w łuszczyce wynosi 2,5 mg 3 razy w tygodniu, z zachowaniem co najmniej 12 godzinnych przerw lub 7,5 mg raz w tygodniu.

Efekt leczniczy osiągany jest zwykle w ciągu 4-6 tygodni lub dłużej, a stan pacjenta poprawia się w ciągu następnych 8-10 tygodni lub dłużej. Jeśli po 6 tygodniach nie zostanie uzyskany efekt terapeutyczny, a jednocześnie nie obserwuje się działania toksycznego, dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg/tydzień. Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg.

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

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

Należy jednocześnie podawać kwas foliowy (1-2 mg na dobę) lub folinowy (2,5-5 mg raz na tydzień, 8-12 godzin po podaniu metotreksatu), aby zmniejszyć ryzyko długotrwałych działań toksycznych metotreksatu. Kwas foliowy lub kwas folinowy (folinian wapnia) w dawkach tych nie wpływają na skuteczność metotreksatu. Dodatkowo paracetamol lub kwas acetylosalicylowy można stosować z metotreksatem wyłącznie z zachowaniem ostrożności, gdyż stosowane jednocześnie często powodują zaburzenia czynności wątroby. Zaburzenia te rzadziej występują podczas jednoczesnego stosowania z innymi niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na metotreksat lub którykolwiek składnik produktu.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, włącznie ze zwłóknieniem, marskością i zapaleniem wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Dziękuję za Twoją uwagę i Farmacji
00-900 Warszawa
ul. Moskiewska 15

Nieprawidłowy skład krwi z hipoplazją szpiku kostnego, leukopenią, matopłytkowością, niedokrwistością.

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

Nadużywanie alkoholu.

Owzrodzenie jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.
Ciąża i okres karmienia piersią.

4.4

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z obniżonymi wartościami parametrów hematologicznych, zaburzeniami czynności nerek, wrzodem trawiennym, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, biegunką, złym stanem ogólnym oraz u dzieci i osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z wysiękiem płucnym lub wodobrzuszem, w razie potrzeby należy przed leczeniem zastosować drenaż lub leczenie należy przerwać.

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, początkowo manifestujące się zwykle zapaleniem jamy ustnej, są wskazaniem do przerwania leczenia. Jeśli leczenie jest nadal kontynuowane, może wystąpić krwotoczne zapalenie jelit i śmierć z powodu perforacji jelit.

Metotreksat może spowodować obniżenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki. Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może prowadzić do poronienia. Jeśli jeden z partnerów leczony jest metotreksatem, należy nie dopuszczać do zapłodnienia w okresie leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed wznowieniem leczenia po przerwie, należy ocenić czynność nerek, wątroby, skład krwi za pomocą wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego i badań laboratoryjnych. Pacjenci w trakcie leczenia powinni być poddawani odpowiedniej obserwacji, aby objawy ewentualnego działania toksycznego i działania niepożądanego można było wykryć i ocenić z minimalnym opóźnieniem. Wskazane jest wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej.

Istotne jest wyłączenie następujących testów laboratoryjnych do regularnej oceny klinicznej i monitorowania stanu pacjentów otrzymujących metotreksat: pełna analiza hematologiczna, analiza moczu, ocena czynności nerek i wątroby, a jeśli podawane są duże dawki metotreksatu – oznaczanie stężeń metotreksatu we krwi.

Szczególną uwagę należy zwrócić na objawy toksycznego działania na wątrobę, które mogą pojawić się bez korelacji z wynikami prób czynnościowych wątroby. Leczenia nie można rozpoczynać albo należy przerwać, jeśli istnieją lub pojawią się w trakcie leczenia jakiegokolwiek nieprawidłowości w wynikach prób wątrobowych czy biopsji wątroby.

Nieprawidłowości te powinny powrócić do wartości prawidłowych w ciągu dwóch tygodni. Po tym okresie lekarz może zdecydować o wznowieniu leczenia.

Zahamowanie czynności układu krwiotwórczego może pojawić się nagle i podczas stosowania dawek metotreksatu uznanych za bezpieczne. Każde znaczące zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia leku i wdrożenia odpowiedniego leczenia podtrzymującego. Pacjenta należy poinformować o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich objawów infekcji.

Metotreksat lub jego metabolity mogą wytrącać się w kanalikach nerkowych. Aby temu zapobiec, zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0 przez doustne lub dożylnie podanie dwuwęglanu sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę).

Produkt Methotrexat-Ebewe przed podaniem dokanałowym należy rozcieńczyć. Zalecane maksymalne stężenie wynosi 5 mg/ml

Podczas stosowania leku konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metotreksat wykazuje pewne działania immunosupresyjne, dlatego też reakcja immunologiczna na równocześnie prowadzone szczepienie może być osłabiona. Ponadto, równoczesne stosowanie żywych szczepionek może wywołać ciężką reakcję antygenową.

Metotreksat związany z białkami może być wypierany przez fenytoinę, środki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, salicylany, sulfonamidy, difenylhydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, sulfazol, dokсорubicynę, cyklofosfamid i barbiturany. Zwiększone stężenie niezwiązanego metotreksatu w osoczu może prowadzić do nasilenia toksyczności.

Metotreksat podlega czynnemu wydalaniu przez nerki. Oddziałuje on głównie z innymi lekami, które podlegają temu samemu mechanizmowi wydalania, co powoduje zwiększenie stężenia metotreksatu w osoczu.

Podczas równoczesnego stosowania probenecydu dawkę metotreksatu należy zmniejszyć

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

Należy unikać równoczesnego stosowania leków wykazujących działanie nefrotoksyczne i hepatotoksyczne. Prawdopodobieństwo wywołania przez metotreksat działania hepatotoksycznego jest zwiększone podczas regularnego spożywania alkoholu

Preparaty witaminowe lub doustne preparaty żelaza zawierające kwas foliowy mogą zmieniać odpowiedź na metotreksat.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaburzać klirens nerkowy metotreksatu i prowadzić do ciężkiej toksyczności.

Równoczesne podawanie antagonistów folianów, jak trimetoprimu/sulfametoksazolu, rzadko powodowało wystąpienie ostrej pancytopenii

Stężenia metotreksatu w surowicy mogą zwiększyć się pod wpływem etretynianu. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu z etretynianem

Penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu; to, z kolei, może powodować wzrost stężenia metotreksatu w surowicy i toksyczne działania hematologiczne/żółdkowo-jelitowe.

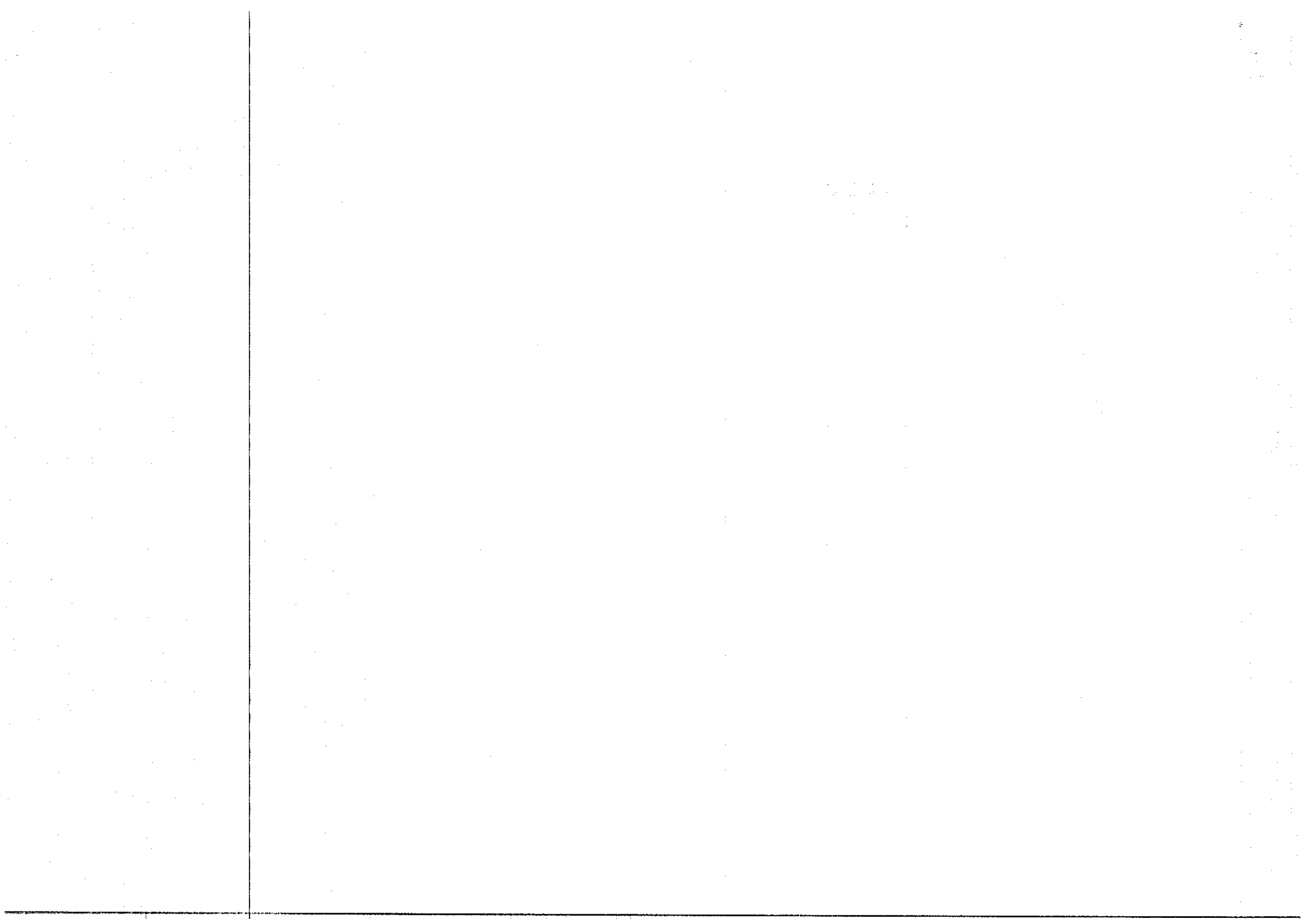
Probenecyd i słabe kwasy mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu; co z kolei może pośrednio zwiększać ekspozycję na metotreksat.

Jednoczesne podawanie leków, które mogą prowadzić do niedoborów kwasu foliowego (np. sulfonamidów, trimetoprimu/sulfametoksazolu), może nasilić toksyczność metotreksatu. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów ze współistniejącymi niedoborami kwasu

Departament Leków i Farmacji

00-952 Warszawa

tel. 022 626 15 15



foliowego. Natomiast jednoczesne podawanie kwasu folinowego może obniżać skuteczność metotreksatu

4.6

Ciąża i laktacja

Wykazano teratogenne działanie metotreksatu. Dlatego też stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Jeżeli jednak metotreksat jest stosowany w ciąży z powodu choroby nowotworowej lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, konieczna jest ocena korzyści względem ryzyka zagrożenia dla rozwoju płodu

Metotreksat przenika do mleka, dlatego też w czasie leczenia karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4.7

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W zależności od indywidualnej wrażliwości zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona.

4.8

Działania niepożądane

Zasadniczo uważa się, że częstość i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często

Obniżona odporność na zakażenia Zapalenie gardła

Często

Gorączka

Niezbyt często

Półpasek, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, mogą wystąpić zakażenia o różnej lokalizacji lub posocznica.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często

Leukopenia

Często

Zahamowanie czynności szpiku kostnego najczęściej objawiające się leukopenią, ale może wystąpić też trombocytopenia, anemia lub wszelkie inne połączenia tych objawów

Niezbyt często

Trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Hipogammaglobulinemia

Bardzo rzadko

Reakcje anafilaktyczne, zwiększenie liczby guzków dnowych

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Farmacji i Lekowców i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często

Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbym często

Depresja, splątanie, zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często

Zawroty głowy, ból głowy. Po większych dawkach metotreksatu obserwowano występowanie afazji, niedowładów lub niedowładu połowicznego i drgawek.

Często

Sennaść.

Niezbym często

Zgłaszano przemijające zaburzenia funkcji poznawczych niewielkiego stopnia oraz zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego po podaniu małych dawek metotreksatu.

Zaburzenia oka

Często

Nieoste widzenie

Niezbym często

Podrażnienie oczu.

Zaburzenia serca

Niezbym często

Wysięk osierdziowy.

Zaburzenia naczyniowe

Często

Zapalenie naczyń, może wystąpić krwotok z różnych miejsc ciała.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często

Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (często związane ze zwiększeniem liczby granulocytów we krwi), mogące prowadzić do zgonu. Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostre obrzęk płuc.

Niezbym często

Krwawienie z nosa, zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych, astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy.

Bardzo rzadko

Po podaniu dużych dawek zgłaszano zespół bólu opłucnej i zgrubienia opłucnej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

Ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki (najczęściej jamy ustnej, ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit, owrzodzenie jelit i krwawienie).

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Miodowa 15

((ChPL_harm 100 mg/ml – 19.11.2007 r.))

Często

Nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka

Bardzo rzadko

Działanie metotreksatu na śluzówkę jelit prowadziło do zespołu złego wchłaniania lub toksycznego rozszerzenia okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często

Toksyczne działanie na wątrobę powodujące: znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skórny, wybroczyny, telangiektazje, trądzik

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

Świąd, pokrzywka, utrata włosów

Bardzo rzadko

Czyracczność

Zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozprywna naskórka (zespół Leylla)

Zmiany łuszczycowe mogą się nasilić po jednoczesnej ekspozycji na światło ultrafioletowe. U pacjentów z łuszczycą zgłaszano występowanie owrzodzenia skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często

Bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często

Niewydolność nerek, kiwimocz, neuropatia

Często

Mocznica, zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Dreszcze

Niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, martwica

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często

Zapalenie pochwy

Niezbyt często

Utrata libido / impotencja, owrzodzenia pochwy

Badania diagnostyczne

Bardzo często

Odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz

Często

Znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa
ul. Medyczna 15

Urazy i zatrucia

Bardzo rzadko

Zjawisko tzw. reakcji przypominienia opisywano zarówno w przypadku skóry uszkodzonej napromienianiem, jak i promieniami słonecznymi.

Działania niepożądane związane szczególnie z podaniem dokanałowym:

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

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

Przewlekłe: leukodystrofia manifestująca się podrażnieniem, splątaniem, bezwładem, spastycznością i czasami drgawkami, ośpieniem, sennością, śpiączką oraz rzadko śmiercią. Dowiedziono, że równoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe stosowanie metotreksatu powoduje zwiększenie częstości leukodystrofii

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

Działanie rakotwórcze, mutagenne i zaburzenia płodności:

Wykazano, że metotreksat powodował uszkodzenia chromosomów w somatycznych komórkach zwierząt i komórkach szpiku kostnego człowieka, a działanie to było przemieszczające i odwracalne. U pacjentów leczonych metotreksatem powyższe właściwości mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworu (zwykle chłoniaka, zazwyczaj odwracalnego), jednak nie ma wystarczających dowodów na sformułowanie ostatecznych wniosków. Stwierdzono, że u ludzi metotreksat w czasie leczenia i przez krótki okres po zaprzestaniu podawania leku powoduje zaburzenia płodności, oligospermie, zaburzenia miesiączkowania oraz brak miesiączki. Ponadto, metotreksat wywiera szkodliwe działanie na zarodek, prowadzi do poronień i występowania wad u płodów. Dlatego pacjenta w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwym szkodliwym wpływie na rozród.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Przedawkowanie metotreksatu występuje zwłaszcza po podaniu drogą doustną, jednak może wystąpić również po podaniu dożylnym lub domięśniowym. Przedawkowanie po podaniu doustnym wystąpiło u pacjentów, którzy niemiennie przyjęli tygodniową dawkę w ciągu jednego dnia (w całości lub podzieloną na kilka dawek pojedynczych). Objawy przedawkowania, które wystąpiły po podaniu doustnym dotyczą głównie układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego; są to przede wszystkim: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błony śluzowej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie oraz krwawienie w obrębie przewodu żołądkowo-jelitowego. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności. Po przedawkowaniu metotreksatu stwierdzono również posocznice, wstrząs septyczny, zahamowanie czynności nerek, niedokrwistość aplastyczną oraz przypadki zgonu.

Leczenie w przypadku przedawkowania:

Folinian wapnia jest odtrutką przeciwdziałającą bezpośredniemu toksycznemu działaniu metotreksatu na układ krwiotwórczy. Może być podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie w postaci bolusa lub przefiltrowanego wlewu. W razie przypadkowego przedawkowania, należy w ciągu godziny podać folinian wapnia w dawce równej lub większej niż podana dawka metotreksatu i następnie kontynuować podawanie zgodnie z zaleceniami.

Departament Farmacji Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Młodowa 15

metotreksatu nie zmniejszy się poniżej 10^{-7} M. Konieczne bywa też zastosowanie innych środków wspomagających leczenie, jak przetaczanie krwi lub dializa nerkowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego

Kod ATC: L 01 BA 01.

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

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

5.2

Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku, która nie pozostaje w stanie równowagi ze stężeniem zewnątrzkomórkowym metotreksatu. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą w dostępie do enzymu syntetazy

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-552 Warszawa
ul. Miodowa 15

poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylometotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.

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

5.3

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metotreksat działa głównie na tkanki proliferujące.

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

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

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

6.

DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1

Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań

6.2

Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3

Okres ważności

Przed otwarciem:

36 miesięcy

Po otwarciu:

Produkt pobrać bezpośrednio przed użyciem. Ze względów mikrobiologicznych produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego produktu spada na użytkownika. Po pierwszym pobraniu, pozostałego produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, chyba że pobrania dokonano w kontrolowanych sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Produkt przechowywany w lodówce lub temperaturze pokojowej bez dostępu światła zachowuje wówczas fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni.

W temperaturze pokojowej i z dostępem światła produkt zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni

Po rozcieńczeniu:

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

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z przezroczystego szkła z gumowym korkiem, zapakowane w kartonik

5 fiolek po 5 ml zawierających po 500 mg metotreksatu;

1 fiołka po 10 ml zawierająca 1000 mg metotreksatu;

1 fiołka po 50 ml zawierająca 5000 mg metotreksatu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Parenteralne produkty metotreksatu nie zawierają przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Niezużyty roztwór należy usunąć. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu spada na użytkownika, a roztwór może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła.

Nie należy mieszać innych leków z metotreksatem w tym samym pojemniku do wlewu

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

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

Metotreksat nie wykazuje właściwości żrących i w kontakcie ze skórą nie powinien powodować jej uszkodzeń. W razie kontaktu ze skórą produkt należy natychmiast zmyć wodą.

Jeśli wystąpi przejściowe pieczenie, można zastosować łagodny krem. Gdy zaistnieje ryzyko wchłonięcia układowego znacznych ilości metotreksatu jakkolwiek drogą, należy podać folinian wapnia.

Kobiety w ciąży nie powinny mieć do czynienia z produktami cytotoksycznymi.

Niezużyte lub rozlane resztki należy usunąć przez spopielenie. Nie istnieją szczególne zalecenia dotyczące temperatury spopielania.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi substancji cytotoksycznych.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

06-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

7.

**PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
EBEWE Pharma Ges.m.b.H NfG KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Austria

8.

NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
R/3339

9.

**DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20 lipiec 1994 r.
31 grudzień 1999 r.
09 marzec 2005 r.
13 luty 2006 r.

10.

**DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Albrechta 15

2008-01-24

