Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy przekazywać go innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

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

Methotrexat-Ebewe jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy antymetabolitów. Szczególnie wrażliwe na działanie preparatu są szybko rosnące tkanki, jak: nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu rozrostu nowotworu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.
Rozrost komórek nabłonka skóry jest znacznie większy u chorych na łuszczycę niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy.

Wskazania do stosowania:
- nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, nieziarniczy chłoniak złośliwy (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma – NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości;
- oporna na inne leczenie łuszczyca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Methotrexat-Ebewe

Kiedy nie stosować leku Methotrexat-Ebewe
- jeśli pacjent jest uczulony na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek (w przypadku stosowania małych dawek metotreksatu (<100 mg/m^2 pc.) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (w przypadku stosowania średnich lub dużych dawek metotreksatu (>100 mg/m^2 pc.);
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii);
- jeśli pacjent ma ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia;
- jeśli pacjent nadużywa alkoholu;
- jeśli pacjent ma zaburzenia układu odpornościowego;
- jeśli pacjent ma zapalenie jamy ustnej i czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy;

- podczas karmienia piersią oraz dodatkowo w ciąży, jeśli pacjentka stosuje lek we wskazaniach nieonkologicznych (w leczeniu choroby nienowotworowej) (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność").

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Methotrexat-Ebewe należy omówić to z lekarzem, jeśli:
- pacjent ma cukrzycę i jest leczony insuliną;
- pacjent ma nieaktywne, przewlekłe zakażenie (np. gruźlicę, zapalenie wątroby typu B lub C, półpasiec);
- pacjent ma lub miał w przeszłości chorobę nerek lub wątroby;
- pacjent ma zaburzenia czynności płuc;
- pacjent ma znaczną nadwagę;
- u pacjenta gromadzi się płyn w jamie brzusznej lub w przestrzeni między płucami a klatką piersiową (wodobrzusze, wysięk opłucnowy);
- pacjent jest odwodniony lub ma zaburzenia prowadzące do odwodnienia (wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej).

Ten lek może powodować ciężkie reakcje skórne. Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Methotrexat-Ebewe i zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli pacjent zauważy jakikolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4.

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

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

Metotreksat może zwiększać wrażliwość skóry na światło słoneczne. Należy unikać intensywnego nasłonecznienia i nie należy korzystać z solarium ani lampy opalającej bez konsultacji z lekarzem. W celu ochrony skóry przed intensywnym słońcem, należy nosić odpowiednią odzież lub stosować filtr przeciwsłoneczny o wysokim współczynniku ochrony.

Podczas leczenia metotreksatem notowano przypadki ostrego krwawienia z płuc u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatyczną. Jeśli u pacjenta wystąpi krwioplucie, czyli odkrztuszanie wydzieliny z krwią, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Jeśli pacjent, jego partner lub opiekun zauważą nowe wystąpienie lub nasilenie objawów neurologicznych, w tym ogólne osłabienie mięśni, zaburzenia widzenia, zmiany myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do dezorientacji i zmian osobowości, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy bardzo rzadkiego, ciężkiego zakażenia mózgu, nazywanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).

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

<u>Przed rozpoczęciem leczenia</u>
Przed rozpoczęciem leczenia lekarz zleci wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia liczby krwinek oraz czynności wątroby i wykrycia zapalenia wątroby. Zostaną wykonane badania stężenia albumin w surowicy (białka we krwi), badania stanu zapalenia wątroby oraz badania czynności nerek. Lekarz może również zalecić przeprowadzenie innych badań wątroby – badań obrazowych lub badań wymagających pobrania niewielkiej próbki tkanki wątrobowej, aby dokładniej ją zbadać. Może również zalecić wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej lub badania czynności płuc w celu zbadania, czy pacjent ma gruźlicę. Dalsze badania mogą być także przeprowadzane w trakcie

i po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia:
Lekarz może zlecić wykonanie następujących badań:
- badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych, takich jak zapalenie lub owrzodzenie.
- badania krwi i (lub) pełna morfologia krwi z oceną liczby poszczególnych rodzajów komórek krwi oraz badanie stężenia metotreksatu w surowicy
- badanie krwi w celu kontrolowania czynności wątroby
- badania obrazowe w celu kontrolowania stanu wątroby
- pobranie niewielkiego wycinka z wątroby w celu dokładnego zbadania
- badanie krwi w celu kontrolowania czynności nerek
- kontrola czynności układu oddechowego i, w razie potrzeby, badanie czynności płuc

Należy zgłaszać się na wszystkie wyznaczone badania krwi oraz inne badania zalecone przez lekarza.

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

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

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

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania leku Methotrexat-Ebewe
Metotreksat na pewien czas zaburza wytwarzanie plemników i komórek jajowych. Metotreksat może spowodować poronienie i ciężkie wady wrodzone. Pacjentka powinna unikać zajścia w ciążę w czasie przyjmowania metotreksatu i przez co najmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni powinni unikać spłodzenia dziecka w trakcie otrzymywania metotreksatu i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Patrz także punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

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

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu następujących leków: kolestyramina, salicylany, sulfonamidy, difenylohydantoina, antybiotyki (takie jak tetracyklina chloramfenikol, cyprofloksacyna, penicylina, prystynamycyna), sulfazol, doksorubicyna, cyklofosfamid, barbiturany, probenecyd, alkaloidy *Vinca,* leki zawierające kwas foliowy oraz preparaty witaminowe i doustne preparaty żelaza zawierające kwas foliowy, leki modyfikujące przebieg choroby (takie jak sole złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna), cytarabina, leflunomid, pirymetamina, kotrimoksazol, inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, pantoprazol), leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonylomocznika, triamteren, lewetyracetam, amiodaron, niesteroidowe leki przeciwzapalne, metamizol (synonimy:

nowaminsulfon i dipyron) [silny lek przeciwbólowy i (lub) przeciwgorączkowy], antagoniści folianów (trimetoprim/sulfametoksazol), etretynat, fenytoina, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, leki działające toksycznie na nerki i wątrobę, leki wydalane przez nerki oraz żywe szczepionki.

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne nasilanie się działań niepożądanych.

Podczas stosowania metotreksatu reakcja immunologiczna na równocześnie prowadzone szczepienie może być osłabiona.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niewydolność nerek, w tym łagodna niewydolność nerek.

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

Ciąża
Nie stosować leku Methotrexat-Ebewe w okresie ciąży, chyba że lekarz zalecił go we wskazaniu onkologicznym. Metotreksat może spowodować wady wrodzone, działać szkodliwie na nienarodzone dziecko lub wywołać poronienie. Jest to związane z wadami rozwojowymi czaszki, twarzy, serca i naczyń krwionośnych, mózgu i kończyn. Dlatego bardzo ważne jest, aby pacjentki będące w ciąży lub planujące ciążę nie przyjmowały metotreksatu, chyba że ze wskazań onkologicznych.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia ze wskazań nieonkologicznych należy potwierdzić, że nie jest ona w ciąży, np. wykonując test ciążowy. Nie stosować leku Methotrexat-Ebewe, jeśli pacjentka jest w ciąży lub próbuje zajść w ciążę. Pacjentka powinna bezwzględnie unikać zajścia w ciążę w czasie leczenia metotreksatem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przez cały ten czas konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Jeśli pacjentka w czasie leczenia zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem. Jeśli pacjentka w czasie leczenia zajdzie w ciążę, powinna uzyskać poradę dotyczącą możliwego szkodliwego wpływu leczenia na dziecko.

Jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem prowadzącym, który może skierować pacjentkę do specjalisty, w celu uzyskania porady przed planowanym rozpoczęciem leczenia.

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

Płodność mężczyzn
Dostępne dowody nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych lub poronień po przyjęciu przez ojca metotreksatu w dawce poniżej 30 mg/tydzień. Nie można jednak całkowicie wykluczyć ryzyka; nie ma również informacji dotyczących większych dawek metotreksatu. Metotreksat może działać genotoksycznie. Oznacza to, że lek może powodować mutacje genetyczne. Metotreksat może wpływać na wytwarzanie plemników, co wiąże się z możliwością wystąpienia wad wrodzonych.

Pacjent powinien unikać zapłodnienia partnerki i oddawania nasienia w czasie leczenia metotreksatem i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Z uwagi na to, że leczenie większymi dawkami metotreksatu stosowanymi typowo w leczeniu nowotworów może spowodować niepłodność i mutacje genetyczne, w przypadku mężczyzn leczonych metotreksatem w dawkach powyżej 30 mg/tydzień

zalecane może być przechowanie nasienia pobranego przed rozpoczęciem leczenia (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

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

Methotrexat-Ebewe zawiera sód
Lek zawiera około 11,15 mg sodu w 1 ml koncentratu.
Lek zawiera sód (główny składnik soli kuchennej) w następujących ilościach:
- 55,75 mg sodu w fiolce 5 ml (co odpowiada 2,8% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych);
- 111,5 mg sodu w fiolce 10 ml (co odpowiada 5,6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych);
- 557,5 mg sodu w fiolce 50 ml (co odpowiada 27,9% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych).

Lek może być rozcieńczany w 0,9% roztworze chlorku sodu. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu leku. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia leku, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

3. Jak stosować lek Methotrexat-Ebewe

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

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

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

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

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

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

<u>Nowotwory złośliwe i ostre białaczki</u>:
Stosowane najczęściej małe (dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc.), średnie (dawka pojedyncza od 100 mg/m² pc. do 1000 mg/m² pc.) lub duże (dawka pojedyncza powyżej 1000 mg/m² pc.) dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii.

Łuszczyca:

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania leku Methotrexat-Ebewe (metotreksat):

W leczeniu opornej na inne leczenie łuszczycy lek Methotrexat-Ebewe należy stosować **wyłącznie raz na tydzień**. Zastosowanie większej ilości leku Methotrexat-Ebewe (metotreksat) może zakończyć się zgonem. Należy bardzo uważnie przeczytać punkt 3 tej ulotki. W razie jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku.

Zalecana dawka

Zalecana początkowa dawka w łuszczycy wynosi 7,5 mg raz w tygodniu.
Zwykle optymalna dawka tygodniowa wynosi 10-25 mg.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Methotrexat-Ebewe
Swoistą odtrutką zmniejszającą działanie toksyczne leku Methotrexat-Ebewe jest folinian wapnia. Może on być podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie w postaci bolusa lub przedłużonego wlewu. W razie przedawkowania leku Methotrexat-Ebewe należy w ciągu godziny podać folinian wapnia w dawce równej lub większej niż podana dawka metotreksatu, a następnie kontynuować jego podawanie, aż do uzyskania bezpiecznego poziomu metotreksatu.
Po przedawkowaniu leku Methotrexat-Ebewe chorzy mogą również wymagać dializy nerkowej lub przetoczenia krwi.

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

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Methotrexat-Ebewe i zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli pacjent zauważy jakikolwiek z następujących objawów ciężkich reakcji skórnych:
- ciężkie nadżerki skórne i złuszczanie się skóry, często z bolesnymi owrzodzeniami ust lub błon śluzowych (martwica naskórka)

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią wymienione niżej działania niepożądane:
- dolegliwości płucne (objawem może być ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel, skrócenie oddechu, duszność podczas spoczynku, ból w klatce piersiowej lub gorączka);
- silne łuszczenie się skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze;
- niewyjaśnione krwawienie (w tym krwawe wymioty) lub powstawanie siniaków;
- ciężka biegunka;

- owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej;
- czarne lub smoliste stolce;
- krew w moczu lub w kale;
- drobne czerwone plamki na skórze;
- gorączka;
- zażółcenie skóry (żółtaczka);
- ból lub trudności w oddawaniu moczu;
- uczucie pragnienia i (lub) częste oddawanie moczu;
- napady padaczkowe (drgawki);
- utrata przytomności;
- nieostre widzenie lub zaburzenia widzenia;
- krwioplucie, czyli odkrztuszanie wydzieliny z krwią (zgłaszane podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatyczną).

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):
- zmniejszona odporność na zakażenia
- zapalenie gardła
- zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), zmniejszenie liczby krwinek białych (leukopenia)
- ból głowy, zawroty głowy
- kaszel
- utrata apetytu
- biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty
- wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), fosfatazy zasadowej
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- zmniejszenie klirensu kreatyniny
- łysienie
- zmęczenie, złe samopoczucie

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób):
- półpasiec
- niedokrwistość, (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi (pancytopenia), całkowity lub prawie całkowity brak granulocytów (agranulocytoza)
- zahamowanie czynności szpiku kostnego
- senność
- uczucie drętwienia lub mrowienia lub odczuwanie słabszej niż zwykle reakcji na bodźce
- zapalenie spojówek
- powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych (mogą prowadzić do zgonu), ostry obrzęk płuc
- wysypka, rumień, świąd, owrzodzenie skóry
- wrażliwość na światło

Niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób):
- zakażenia oportunistyczne (zagrażające życiu)
- chłoniak złośliwy
- reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego
- zahamowanie czynności układu odpornościowego
- cukrzyca
- depresja
- niedowład połowiczy
- splątanie
- napady drgawek
- encefalopatia/leukoencefalopatia
- zapalenie naczyń krwionośnych, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych

- zwłóknienie płuc, wysięk płucny
- owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit
- krwotok
- zapalenie trzustki
- toksyczne działanie na wątrobę
- stłuszczenie wątroby
- przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby
- zmniejszenie stężenia albumin w surowicy
- wykwity na skórze, opryszczkopodobne wykwity na skórze
- zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)
- pokrzywka
- zwiększona pigmentacja skóry
- reakcje przypominające oparzenia słoneczne spowodowane zwiększoną wrażliwością skóry na światło słoneczne
- guzki pometotreksatowe
- zaburzenia gojenia się ran
- bolesność zmian łuszczycowych
- bóle stawów, bóle mięśni
- osteoporoza
- nefropatia, niewydolność nerek
- zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego
- krwiomocz
- zaburzenia oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, skąpomocz, bezmocz
- wady wrodzone u płodu
- zapalenie i owrzodzenie pochwy
- gorączka

Rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób):
- posocznica (w tym przypadki zakończone zgonem)
- niedokrwistość megaloblastyczna
- zmiany nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania
- niedowład
- zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja
- mielopatia (po podaniu dolędźwiowym)
- zaburzenia widzenia (również ciężkie)
- ciężka zakrzepica naczyń siatkówki
- niedociśnienie tętnicze
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich)
- zapalenie gardła
- zatrzymanie oddechu
- zatorowość płucna
- zapalenie jelit
- zapalenie dziąseł
- smoliste stolce
- ostre zapalenie wątroby
- trądzik
- wybroczyny
- rumień wielopostaciowy
- rumieniowe wysypki skórne
- nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej
- złamania kości z przeciążenia
- zwiększone stężenie kwasu moczowego mocznika i kreatyniny w surowicy, azotemia

Bardzo rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 000 osób):
- zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej
- kryptokokoza, histoplazmoza, nokardioza

- zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc)
- rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej
- zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*
- zespół rozpadu guza (u pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej)
- niedokrwistość aplastyczna
- eozynofilia, neutropenia
- limfadenopatia
- zaburzenia limfoproliferacyjne (nadprodukcja krwinek białych)
- hipogammaglobulinemia
- miastenia
- ból w kończynach
- zaburzenia smaku (metaliczny posmak)
- ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym
- objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych bez zakażenia (porażenie, wymioty)
- zaburzenia nerwów czaszkowych
- obrzęk okołooczodołowy
- zapalenie brzegów powiek
- łzawienie na skutek niedostatecznego odprowadzania filmu łzowego
- światłowstręt
- przemijająca ślepota, utrata wzroku
- zapalenie osierdzia, tamponada osierdzia, wysięk osierdziowy
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem, dusznością i zmianami widocznymi w badaniach czynności płuc
- krwawe wymioty
- ostra martwica wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby
- czyraczność, teleangiektazje, ostra zanokcica
- krwiomocz, białkomocz
- śmierć płodu
- zaburzenia wytwarzania plemników, zaburzenia wytwarzania komórek jajowych
- niepłodność
- zaburzenia cyklu miesiączkowego
- utrata libido
- impotencja
- upławy
- ginekomastia
- dreszcze

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zapalenie płuc
- uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B
- zaostrzenie wirusowego zapalenia wątroby typu C
- neurotoksyczność
- zlepne zapalenie pajęczynówki
- porażenie poprzeczne
- stupor
- ataksja
- otępienie
- zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego
- ból w klatce piersiowej
- niedotlenienie
- krwawienie pęcherzykowe (notowane podczas stosowania metotreksatu u pacjentów z zasadniczą chorobą reumatyczną)
- niezakaźne zapalenie otrzewnej
- perforacja jelita
- zapalenie języka
- ostre rozdęcie okrężnicy

- polekowa reakcja z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
- zapalenie skóry
- zaczerwienienie i łuszczenie się skóry
- nasilenie zmian łuszczycowych po jednoczesnej ekspozycji na promieniowanie UV
- owrzodzenie skóry (u pacjentów z łuszczycą)
- opuchlizna
- martwica kości
- martwica kości szczęki (w wyniku nadprodukcji krwinek białych)
- rak skóry (u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy)
- retinopatia
- zaburzenia układu moczowo-płciowego
- niszczenie tkanki w miejscu wstrzyknięcia

Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, należy natychmiast zgłosić to lekarzowi, gdyż konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.

Stosowanie metotreksatu może być przyczyną nawrotu zapalenia skóry i poparzenia skóry spowodowanego przez napromienianie (tzw. reakcje przypomnienia).

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

Działania niepożądane związane szczególnie z podaniem dokanałowym
Ciężkie: chemicznie wywołane zapalenie pajęczynówki, objawiające się bólem głowy, pleców, ramion, sztywnością karku i gorączką.
Podostre: obejmować mogą niedowład (zwykle przemijający), porażenie dolnych kończyn, porażenie nerwów, zaburzenia móżdżkowe.
Przewlekłe: leukodystrofia manifestująca się podrażnieniem, splątaniem, bezładem, spastycznością i czasami drgawkami, otępieniem, sennością, śpiączką, oraz rzadko śmiercią. Dowiedziono, że równoczesne napromienianie czaszki i dokanałowe stosowanie metotreksatu zwiększa częstość leukodystrofii.
Opisano też inne dodatkowe reakcje o udowodnionym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem metotreksatu, jak osteoporozę, nieprawidłową morfologię krwinek czerwonych (zwykle „megaloblastyczna"), cukrzycę, inne zmiany metaboliczne i nagłą śmierć.

Działanie rakotwórcze, mutagenne i zaburzenia płodności
Wykazano, że metotreksat uszkadza chromosomy w somatycznych komórkach zwierząt i komórkach szpiku kostnego człowieka, a działanie to było przemijające i odwracalne. U pacjentów leczonych metotreksatem powyższe właściwości mogą powodować zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworu (zwykle chłoniak, zazwyczaj odwracalny), jednak nie ma wystarczających dowodów na sformułowanie ostatecznych wniosków. Stwierdzono, że metotreksat w czasie leczenia i przez krótki okres po zaprzestaniu podawania leku u ludzi powoduje zaburzenia płodności, oligospermię, zaburzenia miesiączkowania oraz brak miesiączki.
Ponadto, metotreksat wywiera szkodliwe działanie na zarodek, prowadzi do poronień i występowania wad u płodów. Dlatego pacjenta w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwym szkodliwym wpływie na rozród.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat

bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Methotrexat-Ebewe

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Methotrexat-Ebewe
Substancją czynną jest metotreksat.
1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg metotreksatu.
Fiolka 5 ml zawiera 500 mg metotreksatu.
Fiolka 10 ml zawiera 1000 mg metotreksatu.
Fiolka 50 ml zawiera 5000 mg metotreksatu.

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

Jak wygląda Methotrexat-Ebewe i co zawiera opakowanie
Methotrexate-Ebewe to klarowny, żółty koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Opakowanie zawiera odpowiednio:
-1 lub 5 fiolek po 500 mg metotreksatu w 5 ml
-1 fiolkę po 1000 mg metotreksatu w 10 ml
-1 fiolkę po 5000 mg metotreksatu w 50 ml.
Fiolki mogą być umieszczone w opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe lub Sleeving).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Austria

Wytwórca
Fareva Unterach GmbH
Mondseestraße 11
4866 Unterach, Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do:
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
tel. 22 209 70 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2026

Informacje wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

- **Okres ważności**

Po otwarciu

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

Produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe 100 mg/ml zachowuje fizyko-chemiczną stabilność do 28 dni w temperaturze pokojowej z dostępem światła.

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

- **Instrukcja dotycząca przygotowania, stosowania leku oraz usuwania jego pozostałości:**

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

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

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

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub szpiku kostnego dawkę należy zmniejszyć. Duże dawki leku Methotrexat-Ebewe (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym nie dłużej niż przez 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie. Podawanie dużych dawek metotreksatu może powodować wytrącanie metotreksatu lub jego

metabolitów w kanalikach nerkowych. W celach zapobiegawczych zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0 przez doustne lub dożylne podanie dwuwęglanu sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). W przypadku stosowania dawek większych niż 150 mg/m^2 konieczne jest jednoczesne podanie folinianu wapnia w celu odwrócenia toksycznego działania na komórki prawidłowe.
Sposób podawania folinianu wapnia zależy od dawki leku Methotrexat-Ebewe. Zwykle stosuje się do 150 mg w dawkach podzielonych w ciągu 12-24 godzin we wstrzyknięciu domięśniowym, w dożylnym wstrzyknięciu w postaci szybkiego wlewu (bolus), albo we wlewie dożylnym lub doustnie i następnie 12-25 mg domięśniowo dożylnie lub 15 mg doustnie (jedna kapsułka), co sześć godzin przez następne 48 godzin. Leczenie osłonowe rozpoczyna się z opóźnieniem 8 do 24 godzin od rozpoczęcia podawania wlewu z metotreksatem. Jeśli zastosowano mniejsze dawki metotreksatu (mniej niż 100 mg), wystarczy podać jedną kapsułkę (15 mg) folinianu wapnia co sześć godzin przez 48 do 72 godzin.

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

- **Niezgodności**

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