

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methofill, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego).

1 ampułko-strzykawka z 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,20 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,25 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,30 ml roztworu zawiera 15 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,35 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,40 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,45 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,50 ml roztworu zawiera 25 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,55 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu.
1 ampułko-strzykawka z 0,60 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda ampułko-strzykawka zawiera < 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór przejrzysty, koloru żółtego do brązowego.
pH roztworu: 7,0-9,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Methofill jest wskazany w leczeniu:

- czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,
- wielostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne,
- ciężkiej, odpornej na leczenie łuszczycy, prowadzącej do niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczycza stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów,
- łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Methofill powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Z zasady produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny. Jeśli jednak sytuacja kliniczna na to pozwala,

w wybranych przypadkach lekarz prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjentkę. Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Methofill należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Methofill jest podawany tylko **raz w tygodniu**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofill podawany jest nietypowo tylko **raz w tygodniu**. Zaleca się wybór określonego dnia w tygodniu jako „dnia podawania leku”.

Eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i wymagają zmniejszenia dawki lub w niektórych przypadkach, przerwania podawania metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Methofill (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna produkt leczniczy Methofill (metotreksat) należy stosować **wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Methofill (metotreksat) mogą spowodować ciężkie działania niepożądane, w tym zgon. Należy bardzo uważnie przeczytać ten punkt Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dawkowanie

Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu **raz na tydzień**, podawana podskórnie. Zależnie od indywidualnego nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji na produkt leczniczy, dawkę początkową można stopniowo zwiększać co tydzień o 2,5 mg. Jednak dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 4–8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Nie stosować leku u dzieci, u których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m². Jeśli wymagane jest podanie dawki mniejszej niż 7,5 mg należy zastosować inny produkt leczniczy.

Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m² powierzchni ciała (pc.) **na tydzień**. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. **na tydzień**. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do placówek reumatologicznych, specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

Zaleca się pozajelitowe podanie próbnej dawki 5–10 mg metotreksatu na tydzień przed rozpoczęciem leczenia w celu oceny idiosynkratycznych reakcji niepożądanych. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu **raz w tygodniu**, podanych podskórnie. Dawkę należy zwiększać stopniowo, nie przekraczając maksymalnej tygodniowej dawki 25 mg metotreksatu. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie

około 2–6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Maksymalna dawka tygodniowa

Dawka powinna być zwiększona w razie potrzeby, ale nie powinna ona przekraczać maksymalnej zalecanej dawki tygodniowej 25 mg. W kilku wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być klinicznie uzasadnione, nie powinna jednak ona przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metotreksatu, ze względu na nasilone działanie toksyczne.

Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego - Crohna

- Leczenie indukujące: 25 mg/tydzień podawane podskórnie
Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 8-12 tygodni
- Leczenie podtrzymujące: 15 mg/tydzień podawane podskórnie

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego - Crohna w tej grupie pacjentów.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Methofill należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (% dawki należnej do podania)
>60	100 %
30-59	50 %
<30	Nie stosować metotreksatu

Patrz punkt 4.3

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby, zwłaszcza poalkoholowymi. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeżeli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Pełna lista przeciwwskazań, patrz punkt 4.3

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem osłabienie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego.

Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Czas trwania leczenia i sposób podawania

Ampułko-strzykawki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Należy wykorzystać całą zawartość ampułko-strzykawki.

Roztwór do wstrzykiwań Methofill należy podawać podskórnie.

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Instrukcje dotyczące podania podskórnego, patrz punkt 6.6

Uwaga:

W przypadku zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby (patrz także punkt 4.2).
- Nadużywanie alkoholu.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz także punkt 4.2 i 4.4).
- Występujące w wywiadzie choroby układu krwiotwórczego, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość.
- Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenie wirusem HIV lub inne niedobory odporności.
- Owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzona czynna choroba wrzodowa.
- Ciąży i karmienie piersią (patrz także punkt 4.6).
- Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy Methofill podaje się **raz w tygodniu**, a nie codziennie.

Pacjenci poddawani leczeniu powinni pozostawać pod właściwym nadzorem, aby można było bezzwłocznie wykryć i ocenić możliwe objawy działania toksycznego lub reakcji niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy z wiedzą i doświadczeniem obejmującym stosowanie cytotoksycznych produktów leczniczych z grupy antymetabolitów. Ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet śmiertelnych działań toksycznych, pacjenci muszą być dokładnie poinformowani przez lekarza o ryzyku i zalecanych środkach bezpieczeństwa.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub ponownym jego zastosowaniem po okresie przerwy: Pełna morfologia krwi z rozmazem oraz ocena liczby płytek krwi, enzymy wątrobowe, bilirubina, albuminy w osoczu, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby.

Podczas leczenia

Badania wymienione poniżej należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, potem co dwa tygodnie w ciągu kolejnego miesiąca; a następnie, w zależności od liczby leukocytów i stanu pacjenta, co najmniej raz w miesiącu przez kolejnych sześć miesięcy, a potem przynajmniej raz na trzy miesiące.

Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego należy również rozważyć konieczność zwiększenia częstotliwości wykonywania badań kontrolnych. Szczególnie dotyczy to pacjentów w podeszłym wieku których należy badać w krótkich odstępach czasu w kierunku wczesnych objawów toksyczności.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.
2. Pełna morfologia krwi z rozmazem. Wywołane działaniem metotreksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie przyjmują inne leki o działaniu toksycznym na szpik

kostny (np. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek.

3. Badania czynnościowe wątroby.

Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy jego przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby.

Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u 13-20% pacjentów. Trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminaz pozostaje w normie. Dlatego oprócz testów czynnościowych należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby.

Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątroby w wywiadzie, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie, cukrzycę, otyłość i wcześniejszy kontakt z hepatotoksycznymi lekami lub substancjami chemicznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach dochodziło do rozwoju marskości wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz.

4. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku niewydolności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.

Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego prowadzenia badań. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które zaburzają jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Również odwodnienie może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu.

5. Ocena czynności układu oddechowego: Badanie pacjentów w kierunku możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc. Schorzenia płuc wymagają szybkiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płucne (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie płuc, występujące podczas leczenia metotreksatem może wskazywać na potencjalnie niebezpieczne zmiany w płucach i wymagać przerwania leczenia oraz dokładnego zbadania. Zgłaszano przypadki ostrego lub przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc, często współistniejącego z eozynofilią i czasami prowadzącego do zgonu. Typowe objawy choroby płuc wywołanej metotreksatem to: gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia oraz nacieki zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu

klinicznego należy wykluczyć zakażenie. Choroby płuc wywołane przez metotreksat nie zawsze były całkowicie odwracalne. Objawy te mogą wystąpić przy wszystkich dawkach.

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

6. Ze względu na swoje działanie na układ odpornościowy metotreksat może zaburzać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku obecności nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynnienia. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami w trakcie terapii metotreksatem.

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawniać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest wdrożenie chemioterapii.

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną.

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów przyjmujących metotreksat obserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nasiloną 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.

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

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu. Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy opróżnić wysięki opłucnowe i wodobrzusze (patrz punkt 5.2).

Biegunka i wrzodzące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być skutkiem działania toksycznego, wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotocznego zapalenia i perforacji jelit, zagrożonej zgonem.

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

Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, odpornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczyca, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej.

Zgłaszano przypadki wystąpienia encefalopatii/leukoencefalopatii u pacjentów onkologicznych, otrzymujących metotreksat; nie można tego wykluczyć u pacjentów przyjmujących metotreksat w innych wskazaniach.

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.

Płodność i czynności rozrodcze

Płodność

Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki u ludzi oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu 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 możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methofill 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 u mężczyzn - patrz punkt 4.6.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Methofill u kobiet należy wykluczyć ciążę. Metotreksat powoduje działanie embriotoksyczne u ludzi, wywołuje poronienia i wady rozwojowe płodów. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę, i może zmniejszać płodność. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy pouczyć pacjentów w wieku rozrodczym oraz ich partnerów o ryzyku niekorzystnego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 4.6).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol, produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym i produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym.

Ryzyko działania hepatotoksycznego metotreksatu jest zwiększone w przypadku regularnego spożywania alkoholu i jednoczesnego stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4). Pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze wykazujące działanie hepatotoksyczne (np. leflunomid) należy objąć ścisłą obserwacją. Należy również brać pod uwagę ciężkie działania w przypadku skojarzonego stosowania produktów leczniczych wywołujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomid, azatiopryna, retinoidy, sulfasalazyna). Skojarzone stosowanie leflunomidu i metotreksatu może zwiększać częstość występowania pancytopenii oraz objawów hepatotoksycznych. Stosowanie dodatkowo produktów leczniczych o toksycznym działaniu na układ krwiotwórczy zwiększa prawdopodobieństwo ciężkich działań hematotoksycznych metotreksatu. Jednoczesne podawanie metamizolu i metotreksatu może nasilać hematotoksyczne działanie metotreksatu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zatem unikać jednoczesnego podawania tych produktów.

Podtlenek azotu

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na foliany, zwiększając ich toksyczność i powodując np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję czy zapalenie jamy ustnej. Pomimo że działanie to można osłabić podając folinian wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

Skojarzone stosowanie metotreksatu i retinoidów (np. acytretyna, etretynat) zwiększa ryzyko hepatotoksyczności.

Antybiotyki doustne

Antybiotyki doustne (np. tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania) mogą wpływać na krążenie wątrobowo-jelitowe, poprzez hamowanie wzrostu flory jelitowej lub poprzez supresję metabolizmu bakterii.

Antybiotyki

Antybiotyki (np. penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna) mogą, w pojedynczych przypadkach, zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy, wystąpienia hematotoksyczności i toksycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Metotreksat wiąże się z białkami osocza i może być wypierany przez inne produkty lecznicze wiążące białka, np. pochodne kwasu salicylowego, leki hipoglikemizujące, leki moczopędne, sulfonamidy, pochodne difenylohydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, kwas p-aminobenzoowy oraz leki przeciwzapalne o kwaśnym odczynie. Jednoczesne stosowanie może nasilać działania toksyczne.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pirazole oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne (np. diuretyki pętlowe i pirazole [fenylobutazon]) mogą powodować spowolnienie wydalania metotreksatu. Można przyjąć, że w efekcie nastąpi zwiększenie stężenia leku w surowicy i nasilenie działań toksycznych na układ krwiotwórczy. Skojarzone stosowanie niewielkich dawek metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów może nasilać działania toksyczne.

Produkty lecznicze, które wywierają niekorzystny wpływ na szpik kostny

W przypadku stosowania produktów leczniczych o możliwym szkodliwym działaniu na szpik (np. sulfonamidy, trymetoprym/sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina) należy zwrócić uwagę na możliwość znacznego zaburzenia hematopoezy.

Produkty lecznicze powodujące niedobór kwasu foliowego

Jednoczesne stosowanie produktów powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trymetoprym/sulfametoksazol), może nasilać toksyczność metotreksatu. Zatem zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z niedoborem kwasu foliowego.

Produkty zawierające kwas foliowy lub kwas folinowy

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

Inne przeciwreumatyczne produkty lecznicze

Generalnie, nie przewiduje się zwiększenia toksyczności metotreksatu podczas skojarzonego stosowania produktu leczniczego Methofill z innymi przeciwreumatycznymi produktami leczniczymi (np. związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna).

Cyklosporyna

Cyklosporyna może nasilać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek. Ponadto, istnieje biologiczne prawdopodobieństwo nadmiernej immunosupresji i związanym z nią powikłaniom.

Sulfasalazyna

Skojarzone stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może zwiększyć skuteczność metotreksatu i nasilać działania niepożądane, wskutek hamowania syntezy kwasu foliowego przez sulfasalazynę. Jednak w licznych badaniach tego rodzaju, działania niepożądane obserwowano sporadycznie.

Merkaptopuryna

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryny w osoczu, a zatem w przypadku skojarzonego stosowania metotreksatu i merkaptopuryny konieczne może być zmniejszenie dawki.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu lub pantoprazolu) może prowadzić do następujących interakcji: jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do wydłużenia wydalania metotreksatu przez nerki; jednoczesne stosowanie z pantoprazolem spowalniało wydalanie nerkowe metabolitu 7-hydorksymetotreksatu; w jednym przypadku opisywano bóle i drżenie mięśniowe.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z metotreksatem należy kontrolować stężenie teofiliny.

Napoje zawierające kofeinę lub teinę

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teinę (kawa, napoje zawierające kofeinę, czarna herbata).

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 przez co najmniej 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 (patrz punkt 4.3). 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.

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

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, stosowanie produktu leczniczego Methofill (metotreksat) jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

W związku z tym przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia nie wolno karmić piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. zmęczenie i zawroty głowy. Produkt leczniczy Methofill wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych metotreksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Najczęstsze (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby tj. zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd.

Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supresję układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania:
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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może
być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie gardła

Rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek.

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

Bardzo rzadko: Opisywano pojedyncze przypadki chłoniaków, które w wielu przypadkach uległy regresji po odstawieniu metotreksatu. W niedawno przeprowadzonym badaniu nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem metotreksatu a zwiększoną częstością występowania chłoniaków.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: pancytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Częstość nieznana: eozynofilia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, splątanie.

Rzadko: zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy

Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parestezje lub niedoczulica, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie.

Częstość nieznana: encefalopatia/ leukoencefalopatia

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: retinopatia.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: hipotonia, incydenty zakrzepowo-zatorowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość ciężkiego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka.

Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy.

Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha.

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki.

Rzadko: zapalenie dziąseł.

Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny)).

Niezbyt często: marskość wątroby, zwłóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w osoczu.

Rzadko: ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: osutka, rumień, świąd.

Niezbyt często: utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, pólpaśiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło.

Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, uczuleniowe zapalenie naczyń krwionośnych.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zranokcica, czyraczność, teleangiektazje.

Częstość nieznana: Łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Rzadko: złamania obciążeniowe

Częstość nieznana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji.

Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe.

Częstość nieznana: białkomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy.

Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: zaburzenie gojenia ran

Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie (powstanie jałowego ropnia, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym lub podskórnym.

Częstość nieznana: astenia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i częstości podawania leku, jednak ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet po niewielkich dawkach, a zatem konieczne są regularne, częste kontrole stanu pacjenta.

Podskórnym podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne (takie jak: uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, przebarwienia, świąd, silne swędzenie, ból) malejące podczas leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Chłoniak i zaburzenia limfoproliferacyjne: notowano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które w kilku przypadkach ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metotreksatem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

Działania toksyczne metotreksatu dotyczą głównie układu krwiotwórczego.

b) Zalecenia w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest swoistą odtrutką, neutralizującą toksyczne działania niepożądane metotreksatu.

W razie przypadkowego przedawkowania, w ciągu godziny należy podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równą lub większą od przyjętej dawki metotreksatu. Dawkowanie należy kontynuować do czasu zmniejszenia się stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 10^{-7} mol/l.

W razie znacznego przedawkowania konieczne może być nawodnienie i alkalizacja moczu, zapobiegające wytrącaniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Metotreksatu nie można skutecznie eliminować za pomocą konwencjonalnej hemodializy ani dializy otrzewnowej. Wykazano skuteczną eliminację metotreksatu z ustroju po zastosowaniu doraźnej, powtarzanej hemodializy wysokoprzepływowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04A X03

Przeciwrumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych, zapalnych chorób reumatycznych oraz postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Produkt immunomodulujący i przeciwzapalny stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Mechanizm działania

Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki przeciwmetaboliczne. Działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej i prowadzi do hamowania syntezy DNA. Jak dotąd nie ustalono czy skuteczność

metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego, ani w jakim zakresie wpływa to na zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia adenozyiny w miejscu zapalenia pod wpływem leczenia metotreksatem.

Międzynarodowe wytyczne kliniczne odnoszą się do metotreksatu jako leku drugiego wyboru w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie innym produktem immunomodulującym takim jak azatiopryna (AZA) lub 6 merkaptopuryna (6-MP).

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem metotreksatu w skumulowanych dawkach w chorobie Leśniowskiego-Crohna, nie wykazały różnicy w profilu bezpieczeństwa metotreksatu w porównaniu z obecnie znanym profilem. Z tego względu w innych wskazaniach takich jak choroby reumatyczne i nie reumatyczne (patrz punkt 4.4 i 4.6), należy przedsięwziąć podobne środki ostrożności związane ze stosowaniem metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. W przypadku podania niewielkiej dawki (od 7,5 mg / m² do 80 mg / m² powierzchni ciała) średnia dostępność biologiczna wynosi w przybliżeniu 70%, ale możliwe są znaczące różnice międzypersonalne (25-100%). Maksymalne stężenia w surowicy jest osiągane po 1-2 godzinach. Dostępność biologiczna po podaniu podskórnym, dożylnym lub domięśniowym jest podobna i wynosi niemal 100%.

Dystrybucja

Metotreksat w 50% wiąże się z białkami osocza. Po dystrybucji do tkanek duże stężenia (szczególnie w postaci poliglutaminianów) mogą utrzymywać się przez tygodnie lub miesiące w wątrobie, nerkach i szczególnie w śledzionie. W przypadku stosowania niewielkich dawek minimalne ilości metotreksatu przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

W przybliżeniu 10% dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Wydalanie

Lek jest wydalany w większości w niezmienionej postaci, głównie przez nerki w mechanizmie przesączania kłębuszkowego i czynnego wydalania w kanalikach proksymalnych. Około 5 – 20% metotreksatu i 1 – 5% 7-hydroksymetotreksatu wydalone jest z żółcią. Występuje w dużym stopniu w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi średnio 6 – 7 godzin, jednak występuje znaczna zmienność (3 – 17 godzin). Okres półtrwania może ulec nawet 4-krotnemu wydłużeniu u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy).

Niewydolność nerek powoduje istotne wydłużenie wydalania. Nie jest znany wpływ niewydolności wątroby na wydalanie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat niekorzystnie wpływa na płodność, wykazuje działanie embrio- i fetotoksyczne oraz teratogenne. Metotreksat wykazuje działanie mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Ponieważ nie prowadzono konwencjonalnych badań rakotwórczości, a dane dotyczące przewlekłej toksyczności u gryzoni są niejednoznaczne, metotreksat zalicza się do związków **nieklasyfikowanych** w zakresie działania rakotwórczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z brakiem badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania:

Ampułko-strzykawka o objętości 1 ml ze szkła bezbarwnego (typu I) z zamocowaną igłą zamkniętą w sztywnej osłonie. Ampułko-strzykawka posiada dodatkową osłonę zabezpieczającą igłę. Tłok ampułko-strzykawki jest wykonany z trzonu z osłoną z gumy chlorobutyłowej.

Wielkości opakowań:

Ampułko-strzykawki zawierające 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml i 0,40 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 lub 24 ampułko-strzykawki z zamocowanymi igłami z osłonką. Ampułko-strzykawka posiada dodatkową osłonę zabezpieczającą igłę.

Ampułko-strzykawki zawierające 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml i 0,60 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 4, 5, 6, 8 lub 12 ampułko-strzykawek z zamocowanymi igłami z osłonką. Ampułko-strzykawka posiada dodatkową osłonę zabezpieczającą igłę.

Ampułko-strzykawki zawierające 0,50 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 lub 12 ampułko-strzykawek z zamocowanymi igłami z osłonką. Ampułko-strzykawka posiada dodatkową osłonę zabezpieczającą igłę.

Wszystkie wielkości opakowań nie zawierają skalowanej podziałki. Opakowania zawierają ampułko-strzykawki dostępne w opakowaniach blistrowych z wacikami nasączonymi alkoholem. Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze ampułko-strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępować z produktem leczniczym i usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami. Kobiety w ciąży nie powinny stosować ani (lub) podawać produktu leczniczego Methofill.

Unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku skażenia, zanieczyszczoną powierzchnię natychmiast obficie spłukać wodą.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Należy wykorzystać całą zawartość ampułko-strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja podania podskórnego

Najbardziej odpowiednie miejsca do wstrzyknięcia obejmują:

- górną część uda,
- brzuch z wyjątkiem okolicy pępka.

1. Oczyszczyć obszar wokół wybranego miejsca podania (np. za pomocą wacika nasączonego alkoholem).
2. Zsunąć prostym ruchem ochronną plastikową nasadkę.
3. Utworzyć fałd skóry lekko uciskając obszar w miejscu podania.
4. Fałd skóry należy przytrzymać aż do wyjęcia igły ze skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.
5. Wkłuć igłę całkowicie w skórę pod kątem 90 stopni.
6. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, wyjąć igłę ze skóry pod tym samym kątem 90 stopni. Osłona zabezpieczająca zakryje igłę po zwolnieniu tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki.

Należy wykorzystać całą zawartość ampułko-strzykawki. Produkt nie jest przeznaczony do podawania dawek podzielonych.

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

23519

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.06.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2024