

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tullex, 5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 27,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Tullex, 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 37,5 mg metotreksatu.

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,133 ml zawiera 5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,200 ml zawiera 7,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,267 ml zawiera 10 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,333 ml zawiera 12,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,400 ml zawiera 15 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,467 ml zawiera 17,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,533 ml zawiera 20 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,600 ml zawiera 22,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,667 ml zawiera 25 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,733 ml zawiera 27,5 mg metotreksatu.
Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,800 ml zawiera 30 mg metotreksatu.

Ponadto, ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, co znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu“.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przejrzysty, żółtawy roztwór, pH 7,0 – 9,0, osmolalność około 250 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tullex, wskazany jest do leczenia:

- czynnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,
- wielostawowej postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca,
- ciężkiej, opornej na leczenie, prowadzącej do niepełnosprawności łuszczycy pospolitej, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie oraz ciężkiego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów,
- choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem.

Zasadniczo produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny. Jeśli sytuacja kliniczna pozwala, lekarz prowadzący leczenie w wybranych przypadkach może zlecić samodzielne podskórne podawanie produktu leczniczego przez pacjenta. W takich przypadkach lekarz powinien przekazać pacjentowi szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego. Produkt leczniczy Tullex w postaci roztworu do wstrzykiwań podaje się **raz na tydzień**.

Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu Tullex należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu leczniczego Tullex (metotreksat)

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

Należy wyraźnie poinformować pacjenta o dawkowaniu produktu leczniczego **raz na tydzień**. Zaleca się wstrzykiwanie produktu leczniczego w tym samym dniu każdego tygodnia.

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. U pacjentów należących do tej grupy konieczne jest ściśle monitorowanie objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki, a niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dawkowanie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów:

Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz na tydzień**, podawana podskórnie.

W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia, początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Zasadniczo, nie należy stosować dawki większej niż 25 mg produktu leczniczego tygodniowo. Dawki większe niż 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia powinny wystąpić po upływie około 4 – 8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci (w wieku 3 lat i starszych) i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, z rozpoznaniem postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10 – 15 mg/m² powierzchni ciała **raz na tydzień**. W leczeniu przypadków nie poddających się terapii, dawka tygodniowa może zostać zwiększona do 20 mg/m² powierzchni ciała **raz na tydzień**. Jednak, jeżeli dawka zostanie zwiększona, zaleca się częstsze kontrolowanie stanu pacjenta. Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do reumatologa specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

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

Dawkowanie u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów

W celu identyfikacji idiosynkratycznych działań niepożądanych zaleca się na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podanie pozajelitowo dawki próbnej metotreksatu wynoszącej 5 – 10 mg. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz na tydzień**, podawana podskórnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki większe niż 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, w szczególności supresję szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia na ogół powinny wystąpić po upływie około 2 – 6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

W razie konieczności dawkę produktu leczniczego można zwiększyć, jednak nie powinna ona być większa niż maksymalna zalecana dawka tygodniowa 25 mg. W wyjątkowych przypadkach, podanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie. Jednakże, ze względu na znaczące zwiększenie toksyczności metotreksatu, dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 30 mg.

Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna:

- Leczenie indukcyjne:
25 mg na tydzień podawane podskórnie.
Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie 8 do 12 tygodni.
- Leczenie podtrzymujące:
15 mg na tydzień podawane podskórnie.

Nie ma wystarczającego doświadczenia u dzieci i młodzieży, aby móc zalecić stosowanie produktu Tullex w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Tullex, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Schemat modyfikacji dawkowania:

Klirens kreatyniny > 50 ml/min	100%
Klirens kreatyniny 20-50 ml/min	50%
Klirens kreatyniny < 20 ml/min	Nie stosować produktu leczniczego Tullex,

Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność lub zrezygnować ze stosowania metotreksatu u pacjentów z obecnym lub wcześniejszym rozpoznaniem istotnej klinicznie choroby wątroby (szczególnie poalkoholowej choroby wątroby). Stężenie bilirubiny > 5 mg/dl (85,5 mikromol/l) jest przeciwwskazaniem do stosowania metotreksatu.

Patrz także punkt 4.3.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje zmniejszenie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie zapasu kwasu foliowego, następujące wraz z wiekiem.

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

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może ulec nawet 4-krotnemu wydłużeniu. Dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub niekiedy odstawienie metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt Tullex w postaci roztworu do wstrzykiwań można podawać wyłącznie drogą podskórną, gdyż w strzykawce osadzona jest igła do wstrzyknięcia podskórnego.

Łączny czas trwania leczenia ustala lekarz.

Uwaga:

W przypadku zmiany leczenia doustnego na pozajelitowe może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Tullex w postaci roztworu do wstrzykiwań jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2);
- nadużywanie alkoholu;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min, patrz punkty 4.2 i 4.4);
- rozpoznane dyskrasze krwi, np. hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość;
- ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, np. gruźlica, zakażenie HIV lub inne zespoły niedoboru odporności;
- owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i rozpoznanie czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy;
- ciąża, karmienie piersią (patrz punkt 4.6);
- jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy wyraźnie poinformować pacjentów, że produkt leczniczy należy podawać **raz na tydzień**, a nie codziennie.

Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane. Dlatego stosowanie metotreksatu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych. Ze względu na możliwość ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta o istniejących zagrożeniach i zalecanych środkach ostrożności.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

U pacjentów otrzymujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). PML może być śmiertelna i powinna być brana pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowymi objawami neurologicznymi lub ich nasileniem.

Dzieci i młodzież

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

Zalecane badania i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym włączeniem metotreksatu po przerwie w leczeniu:

Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym i określeniem liczby płytek krwi, badanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny, albuminy w surowicy, zdjęcie RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i żółtaczkę.

W trakcie leczenia (co najmniej raz w miesiącu podczas pierwszych sześciu miesięcy, a następnie co trzy miesiące):

W przypadku zwiększania dawki należy rozważyć częstsze badania diagnostyczne.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w zakresie zmian błon śluzowych.
2. Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym i badaniem płytek krwi. Nawet dawki metotreksatu uważane za bezpieczne mogą nagle wywołać zahamowanie hematopoezy. Dlatego znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi oznacza konieczność natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i włączenie odpowiedniego leczenia wspomagającego. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów i dolegliwości sugerujących możliwość zakażenia. U pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i płytki krwi.
3. Próby wątrobowe:
 - Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub znaczące nieprawidłowości w testach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub biopsji wątroby. Przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u pacjentów z częstością 13-20%. Trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się wzrostu 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 wyniki badań poziomu transaminaz są prawidłowe. Dlatego, oprócz testów czynności wątroby, należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące pacjenta, historię medyczną oraz ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujące się podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, historię chorób wątroby, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzycę, otyłość i wcześniejszy kontakt z hepatotoksycznymi lekami lub chemikaliami oraz długotrwałe leczenie metotreksatem. Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać dodatkowych hepatotoksycznych produktów leczniczych, chyba że 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. Należy zachować zwiększoną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach rozwijała się marskość wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz.
4. Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

U pacjentów zagrożonych zaburzeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) należy częściej wykonywać badania kontrolne. Jest to szczególnie istotne w przypadku równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na wydalanie metotreksatu, powodujących uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub potencjalnie prowadzących do zaburzenia krwiotworzenia. Odwodnienie może również nasilać działania toksyczne metotreksatu.

5. Ocena układu oddechowego: Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zaburzenia czynności płuc i w razie konieczności, wykonać badania czynnościowe płuc. U pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc konieczna jest szybka diagnostyka i w razie konieczności, odstawienie metotreksatu. Objawy ze strony płuc (zwłaszcza suchy kaszel bez odpluwania) lub nieswoiste zapalenie płuc podczas leczenia metotreksatem mogą sugerować obecność niebezpiecznych zmian chorobowych. Dlatego w razie ich wystąpienia konieczne jest przerwanie leczenia i odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z towarzyszącą eozynofilią. Opisywano również przypadki śmiertelne. 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. U pacjentów z podejrzeniem choroby płuc konieczna jest szybka diagnostyka i w razie konieczności, odstawienie metotreksatu. Choroba może wystąpić niezależnie od wielkości dawki.

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. Metotreksat wpływa na układ odpornościowy, przez co może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepionek.

U pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu może wystąpić chłoniak złośliwy.

W takim przypadku należy przerwać leczenie. Jeśli nie występują objawy samoistnej regresji chłoniaka, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego.

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

Nadwrażliwość na światło

U niektórych pacjentów stosujących metotreksat zaobserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nasiloną reakcją związaną z oparzeniem słonecznym (patrz punkt 4.8). Należy unikać ekspozycji na intensywne światło słoneczne lub promienie UV, chyba że jest to wskazane z medycznego punktu widzenia. Pacjenci powinni stosować odpowiednią ochronę przeciwsłoneczną, aby chronić siebie przed intensywnym światłem słonecznym.

W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „z przywołania”). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metotreksatem może nasilać zmiany łuszczycowe.

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki lub niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu. Przed

rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy opróżnić wysięki opłucnowe i wodobrzusze (patrz punkt 5.2).

Biegunka i wrzodziejące 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, opornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczycy, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej.

Encefalopatię/leukoencefalopatię zgłaszano u pacjentów onkologicznych otrzymujących leczenie metotreksatem i nie można wykluczać ich występowania w przypadku leczenia metotreksatem we wskazaniach innych niż onkologiczne.

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

Wpływ na płodność i reprodukcję

Wpływ na płodność

Zgłaszano, że metotreksat powoduje u ludzi oligospermię, zaburzenia cyklu miesięczkowego i brak miesiączkowania podczas leczenia i przez krótki czas po jego zakończeniu oraz wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może zmniejszać płodność podczas jego stosowania. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Działanie teratogenne – ryzyko dla rozrodczości

Metotreksat działa toksycznie na zarodek, powoduje poronienie i występowanie wad wrodzonych płodu. Dlatego należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku, związanym z wpływem produktu leczniczego na rozmnażanie, możliwość poronienia i występowania wad wrodzonych u płodu (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tullex w postaci roztworu do wstrzykiwań należy ponad wszelką wątpliwość wykluczyć ciążę. Kobiety po osiągnięciu dojrzałości płciowej muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu.

Zalecenia dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podtlenek azotu

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na foliany, co skutkuje większą toksycznością, na przykład ciężką, nieprzewidywalną mielosupresją czy zapaleniem jamy ustnej. Pomimo iż działanie to można zmniejszyć poprzez podawanie folinianu wapnia, należy unikać jednoczesnego stosowania podtlenku azotu i metotreksatu.

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

Prawdopodobieństwo wystąpienia działania hepatotoksycznego metotreksatu jest zwiększone w przypadku regularnego spożywania alkoholu i równoczesnego stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4). Pacjentów równocześnie przyjmujących produkty lecznicze wykazujące działanie hepatotoksyczne (np. leflunomid) należy objąć ścisłą obserwacją. Należy również

brać pod uwagę powyższe 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.

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

Antybiotyki doustne

Antybiotyki doustne (np. tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania) mogą zakłócać 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 białka osocza

Metotreksat wiąże się z białkami osocza i może być wypierany przez inne leki wiążące białka, np. pochodne kwasu salicylowego, leki hipoglikemizujące, diuretyki, 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 przypuszczać, 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 upośledzenia hematopoezy.

Produkty lecznicze powodujące niedobór kwasu foliowego

Równoczesne stosowanie produktów powodujących niedobór kwasu foliowego (np. sulfonamidy, trymetoprym/sulfametoksazol), może nasilać toksyczność metotreksatu. Zatem zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z obecnością niedoboru 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 przeciwrheumatyczne produkty lecznicze

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

Sulfasalazyna

Skojarzone stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może poprawiać 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

Równoczesne stosowanie inhibitorów pomp protonowych (np. omeprazolu lub pantoprazolu) może prowadzić do następujących interakcji: równoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do wydłużenia wydalania metotreksatu przez nerki; równoczesne stosowanie z pantoprazolem spowalniało wydalanie nerkowe metabolitu 7-hydroksymetotreksatu; w jednym przypadku opisywano bóle i drżenie mięśniowe.

Teofilina

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

Napoje zawierające kofeinę lub teofilinę

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

W trakcie leczenia metotreksatem kobiety nie mogą zachodzić w ciążę i muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia metotreksatem i przez co najmniej 6 miesięcy od jego zakończenia (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o ryzyku wystąpienia wad rozwojowych, związanych z leczeniem metotreksatem i ponad wszelką wątpliwość wykluczyć ciążę odpowiednimi metodami, np. wykonując próbę ciążową. Podczas leczenia należy powtarzać próby ciążowe, w miarę potrzeb klinicznych (np. po przerwach w stosowaniu antykoncepcji). Pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porady o możliwościach zapobiegania i planowania ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy metotreksat występuje w nasieniu. W badaniach na zwierzętach wykazano działanie genotoksyczne metotreksatu, tak więc, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania genotoksycznego na plemniki. Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych u płodów lub poronień po narażeniu ojca na działanie metotreksatu w małej dawce (mniejszej niż 30 mg na tydzień). Nie ma wystarczających danych, aby oszacować ryzyko występowania wad wrodzonych u płodów lub poronień po ekspozycji ojca dziecka na działanie większych dawek.

Jako środki ostrożności, zaleca się aby aktywni seksualnie mężczyźni, leczeni metotreksatem, lub ich partnerki stosowali skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia ani przez 3 miesiące po przerwaniu stosowania metotreksatu.

Ciąża

Metotreksat jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży we wskazaniach innych, niż onkologiczne (patrz punkt 4.3). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy zapewnić poradnictwo medyczne dotyczące ryzyka działań niepożądanych u dziecka, związanych ze stosowaniem metotreksatu i wykonać badanie ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ metotreksatu na reprodukcję, szczególnie w czasie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie teratogenne metotreksatu u ludzi: opisywano obumarcie płodu, poronienia i (lub) wady wrodzone u płodów (np. wady twarzoczaszki, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego i kończyn).

Metotreksat wykazuje silne działanie teratogenne u ludzi. Narażenie na metotreksat w okresie ciąży zwiększa ryzyko samoistnych poronień, zmniejszenia wzrostu wewnątrzmacicznego i występowania wad wrodzonych u płodów.

- 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 w 6,6% przypadków żywych urodzeń u kobiet narażonych w czasie ciąży na małe dawki metotreksatu (mniejszej, niż 30 mg/tydzień), w porównaniu do 4% przypadków u pacjentek leczonych z powodu tej samej choroby lekami innymi, niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych dotyczących narażenia w czasie ciąży na dawki metotreksatu większe niż 30 mg na tydzień, jednakże należy spodziewać się większej częstości występowania samoistnych poronień i wad wrodzonych u płodu.

Opisywano prawidłowy przebieg ciąży, jeśli podawanie metotreksatu przerywano przed zapłodnieniem.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka ludzkiego i może wywierać szkodliwy wpływ na dziecko, dlatego leczenie jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). W związku z tym przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę i może powodować zmniejszenie płodności. Zgłaszano, że metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków działania te są odwracalne po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W czasie leczenia mogą występować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie (często) i zawroty głowy (niezbyt często). Tullex, roztwór do wstrzykiwań ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Tullex, roztwór do wstrzykiwań i unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa urządzeń mechanicznych, jeśli takie objawy u nich wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

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 (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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, choroby limfoproliferacyjne (patrz opis poniżej).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy, splątanie, depresja.

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, ból, osłabienie mięśni lub parestezje lub niedoczulica, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, porażenie.

Częstość nieznana: leukoencefalopatia.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: retinopatia.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: hipotonia, incydenty zatorowo-zakrzepowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, duszność i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe.

Częstość nieznana: krwawienie pęcherzykowe.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: zapalenie gardła, zapalenie jelit, wymioty.

Rzadko: owrzodzenia przewodu pokarmowego.

Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwotok, toksyczne rozdęcie okrężnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

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

Rzadko: ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: osutka, rumień, świąd.

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości na światło, wypadanie włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, pólpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, podbiegnięcia krwawe.

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

Częstość nieznana: łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Częstość nieznana: Martwica kości żuchwy (wtórna do chorób 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.

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: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, alergiczne zapalenie naczyń, gorączka, zapalenie spojówek, zakażenia, posocznica, upośledzenie gojenia ran, hipogammaglobulinemia.

Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie tkanek (powstawanie jałowych ropni, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Częstość nieznana: obrzęk.

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

Podskórnie podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne, malejące podczas leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Chłoniaki i (lub) choroby limfoproliferacyjne: zgłaszano pojedyncze przypadki chłoniaków i innych chorób limfoproliferacyjnych, które w wielu przypadkach uległy regresji po przerwaniu 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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Działania toksyczne metotreksatu dotyczą głównie układu krwiotwórczego.

Leczenie 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. Wykazano, że ani hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu po zastosowaniu ostrej, przerywanej hemodializy z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki immunosupresyjne.

Kod ATC: L04AX03.

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 jest antagonistą kwasu foliowego, który należy do klasy leków cytotoksycznych, określanych jako leki przeciwmieotyczne. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu, w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA i RNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

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 podczas stosowania metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna należy zachować podobne środki ostrożności, jak w przypadku innych reumatycznych i niereumatycznych wskazań do stosowania metotreksatu (patrz punkty 4.4 i 4.6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym biodostępność wynosi niemal 100%.

Dystrybucja

Około 50% metotreksatu wiąże się z białkami osocza. W fazie dystrybucji metotreksat kumuluje się głównie w wątrobie, nerkach i śledzionie w postaci poliglutaminianów, które zalegają w tych narządach przez kilka tygodni lub miesięcy. 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.

Eliminacja

Lek jest wydalany w większości w niezmienionej postaci, głównie przez nerki w mechanizmie przesączania kłębkowego i aktywnego 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).

Zaburzenie czynności nerek powoduje istotne wydłużenie wydalania. Nie jest znany wpływ zaburzeń czynności 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 nowotworczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 1 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, który z trzonem z PP, pełni funkcję tłoka.

Tullex, roztwór do wstrzykiwań jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 ampułko-strzykawkę lub 4, 12 ampułko-strzykawki z zamocowaną igłą do wstrzyknięcia podskórnego, z systemem zabezpieczającym. W opakowaniu znajdują się gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Objętości roztworu dla każdej dawki podano w tabeli poniżej:

Moc	Objętość	Kolor kodu
5 mg	0,133 ml	Biały
7,5 mg	0,200 ml	Czerwony
10 mg	0,267 ml	Zielony
12,5 mg	0,333 ml	Jasnoniebieski
15 mg	0,400 ml	Purpurowy
17,5 mg	0,467 ml	Różowy
20 mg	0,533 ml	Burgund
22,5 mg	0,600 ml	Ciemnozielony
25 mg	0,667 ml	Ciemnoniebieski
27,5 mg	0,733 ml	Żółty
30 mg	0,800 ml	Pomarańczowy

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

Obchodzenie się z produktem i jego utylizacja muszą być zgodne z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz z obowiązującymi przepisami. Kobiety z personelu medycznego, będące w ciąży, nie powinny mieć kontaktu i (lub) podawać metotreksatu.

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

Do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tullex, 5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26839

Tullex, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26840

Tullex, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26841

Tullex, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26842

Tullex, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26843

Tullex, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26844

Tullex, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26845

Tullex, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26846

Tullex, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26847

Tullex, 27,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26848

Tullex, 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Pozwolenie nr 26849

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.01.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.09.2024