

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methofill SD, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 27,5 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Methofill SD, 30 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy wstrzykiwacz zawiera < 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Methofill SD 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, opornej 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 SD powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. 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 SD należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Methofill SD jest podawany tylko **raz w tygodniu**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofill SD 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 punkty 5.2 i 4.4).

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Methofill SD (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna produkt leczniczy Methofill SD (metotreksat) należy stosować **wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Methofill SD (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 produktu leczniczego 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 na tydzień podawane podskórnie
Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 8-12 tygodni
- Leczenie podtrzymujące: 15 mg na tydzień podawane podskórnie

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego 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 SD 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

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego zastosowania.
Roztwór do wstrzykiwań Methofill SD należy podawać wyłącznie podskórnie.

Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Instrukcje dotyczące podania podskórnego, patrz punkt 6.6

Należy wykorzystać całą zawartość produktu leczniczego.

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 punkty 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.
- Ciąża 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 SD 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 leczenie metotreksatem powinno być inicjowane i nadzorowane wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy z wiedzą i doświadczeniem obejmującymi 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; 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 częstości 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 **blonach 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 przyjmują inne leki o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. leflunomid) wymagają jednocześnie 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, utrzymujący 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 łuszczykowe 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 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, odpornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczycy, 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 SD 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.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to 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 hematopozy.

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 SD 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 związanych z nią powikłań.

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 metotreksatu jest przeciwwskazane w okresie 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 zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Wydaje się, że w większości przypadków objawy te ustępują po przerwaniu leczenia.

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 SD wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najistotniejsze, ciężkie działania niepożądane metotreksatu obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, działanie toksyczne na płuca, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, incydenty zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Najczęściej występujące (bardzo często) działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia ze strony układu pokarmowego (np. zapalenie żołądka, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu) i nieprawidłowe badania czynności wątroby (np. zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej). Inne, często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($< 1/10\,000$), 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 alergiczne, 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/niedoczulica, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie.

Częstość nieznana: encefalopatia/ leukoencefalopatia

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: osłabienie wzroku, 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 (śródmiażdżowe 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.
Niezbędnie często: owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego, , 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 badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia bilirubiny).
Niezbędnie 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.
Niezbędnie często: utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło.
Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, alergiczne zapalenie naczyń.
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

Niezbędnie często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.
Rzadko: złamania przeciążeniowe kości
Częstość nieznana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbędnie 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

Niezbędnie często: zapalenie i owrzodzenie pochwy.
Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka, upośledzenie 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 produktu leczniczego, 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 (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

Przeciwreumatyczny 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, produktów leczniczych cytotoksycznych określanych jako leki przeciwmieotaboliczne. 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 punkty 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 wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania małych dawek (7,5 mg/m² do 80 mg/m² powierzchni ciała) średnia dostępność biologiczna metotreksatu wynosi ok.70%, chociaż możliwe są znaczne różnice między - i wewnątrzosobnicze (25 - 100%). Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są w ciągu 1 - 2 godzin.

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

Produkt leczniczy jest wydalany w większości w niezmienionej postaci, głównie przez nerki w mechanizmie przesączania kłębuszkowego i czynnego wydalenia w kanalikach proksymalnych. Około 5 – 20% metotreksatu i 1 – 5% 7-hydroksymetotreksatu wydane 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).

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 w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania:

Wstrzykiwacz zawierający ampułko-strzykawkę z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylowej pełniącym funkcję tłoka, z zamocowaną igłą. Ampułko-strzykawka jest wyposażona w urządzenie do samodzielnego podawania.

Wielkości opakowań:

Wstrzykiwacze zawierające ampułko-strzykawkami po 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml i 0,60 ml roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających po 1, 4 lub 8 wstrzykiwaczy, każdy w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Sposób postępowania i usuwanie produktu leczniczego musi być zgodne z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz obowiązującymi lokalnymi przepisami. Pracownicy personelu medycznego będące w ciąży nie powinny przygotowywać ani podawać produktu leczniczego Methofill SD.

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:

- brzuch lub górną część uda, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie samodzielnie lub opcjonalnie tylna część ramienia jeśli wstrzyknięcie wykonuje lekarz lub opiekun

1. Umyć dłonie mydłem z ciepłą wodą.
2. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.
3. Oczyszczyć obszar wokół wybranego miejsca podania za pomocą wacika nasączonego alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
4. Przed podaniem należy sprawdzić wizualnie kolor roztworu, zmętnienie lub obecność cząstek stałych.
5. Zdjęcie ochronnej plastikowej nakładki: aby zdjąć nakładkę należy ją przekręcić i pociągnąć do dołu.
Po zdjęciu nakładki nie należy dotykać osłony igły. Nakładkę należy wyrzucić i nie nakładać jej ponownie. Nie wykonywać wstrzyknięcia jeśli po zdjęciu nakładki wstrzykiwacz jest wciśnięty.
6. Przyłożyć wstrzykiwacz do wybranego miejsca wstrzyknięcia pod kątem prostym (90°).
Wstrzyknięcia dokonać w ciągu 5 minut od zdjęcia ochronnej nakładki.
7. Naciskać tłok wstrzykiwacza, aż do podania całej dawki. Wstrzyknięcie wykonać z szybkością wygodną dla pacjenta. Nie zmieniać pozycji wstrzykiwacza w trakcie podawania leku.
8. Maksymalne wciśnięcie tłoka jest sygnalizowane charakterystycznym kliknięciem; pomarańczowa część dozownika staje się niewidoczna.
9. Po zakończeniu wstrzyknięcia widoczny jest żółty pierścień, który wskazuje blokadę osłonki igły.

Graficzna instrukcja podania podskórnego jest zamieszczona w ulotce dla pacjenta.

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

7,5 mg: 24262

10 mg: 24263

12,5 mg: 24264

15 mg: 24265

17,5 mg: 24266

20 mg: 24267

22,5 mg: 24268

25 mg: 24269

27,5 mg: 24270

30 mg: 24271

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.09.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2022

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

12.12.2024