

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methofill, 2,5 mg, tabletki

Methofill, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2,5 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletka zawiera 10 mg metotreksatu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Methofill, 2,5 mg: żółta, okrągła, obustronnie wypukła niepowlekana tabletka o średnicy $4,5 \pm 0,2$ mm, gładka po obu stronach.

Methofill 10 mg: żółta, niepowlekana, obustronnie wypukła tabletka w kształcie kapsułki o długości $10,0 \pm 0,2$ mm i szerokości $5,0 \pm 0,2$ mm z linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Methofill, tabletki wskazany jest do leczenia:

- czynna postać reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych.
- ciężka postać łuszczycy pospolitej, szczególnie plackowatej, która nie może być odpowiednio leczona za pomocą standardowych terapii a także łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych
- podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia- ALL) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 3 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania metotreksatu:

Metotreksat wolno podawać tylko raz w tygodniu.

Niewłaściwe dawkowanie metotreksatu może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, łącznie ze zgonem. Należy dokładnie zapoznać się z treścią niniejszego rozdziału

Charakterystyki produktu leczniczego.

Metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie związane

z różnymi właściwościami produktu leczniczego oraz jego sposobem działania. Metotreksat przyjmuje się **raz w tygodniu**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że w leczeniu chorób reumatycznych lub chorób skóry metotreksat podawany jest **tylko raz w tygodniu**.

Zaleca się zapisanie na receptie określonego dnia tygodnia jako „dzień podawania metotreksatu”.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. Schemat ten można stopniowo dostosowywać w celu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie, jednak nie należy przekraczać całkowitej dawki 25 mg na tydzień. Po osiągnięciu zamierzonego efektu terapeutycznego dawkę należy zmniejszać do najniższej skutecznej, zazwyczaj osiąganey w ciągu 6 tygodni.

Łuszczyca i łuszczykowe zapalenie stawów

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się podanie pacjentowi dawki próbnej 2,5 do 5,0 mg w celu wykluczenia niespodziewanego działania toksycznego. Jeżeli po upływie tygodnia wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych będą w normie, można rozpocząć leczenie. Standardowa dawka to 7,5 do 15 mg przyjmowanych raz w tygodniu. W razie konieczności można zwiększyć całkowitą dawkę tygodniową do 25 mg. Po osiągnięciu zamierzonego efektu terapeutycznego dawkę należy zmniejszyć do najniższej skutecznej, zgodnie z odpowiedzią na leczenie, co następuje w większości przypadków w okresie od 4 do 8 tygodni.

Pacjenta należy poinformować o wszystkich zagrożeniach związanych z terapią, a lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie objawów toksyczności wobec wątroby, przeprowadzając próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem metotreksatu, a następnie powtarzając je co 2–4 miesiące w trakcie trwania terapii. Celem leczenia powinno być zmniejszenie dawki produktu leczniczego do jak najniższego poziomu, przy zachowaniu możliwie długich przerw w stosowaniu leku. Stosowanie metotreksatu umożliwia powrót do konwencjonalnej terapii miejscowej, do czego należy zachęcać.

Ostra białaczka limfoblastyczna

Małe dawki metotreksatu stosowane są w leczeniu podtrzymującym ALL u dzieci w wieku 3 lat i starszych, młodzieży i dorosłych w ramach złożonych protokołów w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi. Leczenie powinno być zgodne z zatwierdzonymi protokołami terapeutycznymi.

Pojedyncza dawka mieści się w zakresie 20-40 mg/m² pc., **podawana raz w tygodniu**.

Jeśli metotreksat jest podawany w schemacie z lekami w chemioterapii, dawka powinna uwzględniać toksyczność pozostałych leków stosowanych w schemacie.

Dawki większe należy podawać pozajelitowo.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metotreksatu u dzieci.

Leczenie powinno być zgodne z aktualnymi protokołami terapeutycznymi u dzieci (patrz punkt 4.4).

Dawki są zwykle wyliczane na podstawie powierzchni ciała pacjenta; leczenie podtrzymujące jest leczenie długotrwałym.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować wyjątkową ostrożność stosując metotreksat u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej), i rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zmniejszoną czynność wątroby oraz nerek, jak również mniejsze zapasy kwasu foliowego związane z wiekiem.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Należy zachować ostrożność stosując metotreksat u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4). Dawkę u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów należy dostosować w poniższy sposób. Zatwierdzone protokoły leczenia we wskazaniach onkologicznych powinny również uwzględniać poniższe:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Nie należy stosować metotreksatu

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność bądź wykluczyć stosowanie metotreksatu u pacjentów z istotną chorobą wątroby, obecną lub w wywiadzie, zwłaszcza spowodowaną spożyciem alkoholu. Jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 mikromol/l), stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania podawania produktu leczniczego do podawania:

Szczególne środki ostrożności związane z podawaniem produktem przez pracowników służby zdrowia (w tym ciężarnych pracowników służby zdrowia) lub opiekunów patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istotne zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny >5 mg/dl (85,5 mikromol/l), patrz punkt 4.2]
- Choroba alkoholowa
- Istotne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkt 4.2)
- Istniejące schorzenia krwi, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna niedokrwistość
- Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia bądź zespół niedoboru odporności
- Ciąża we wskazaniach nieonkologicznych (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Nie należy stosować żywych szczepionek podczas leczenia metotreksatem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii z wykorzystaniem antymetabolitów.

Pacjent powinien mieć świadomość, jak ważne jest przestrzeganie zasady przyjmowania produktu leczniczego raz w tygodniu oraz że niewłaściwy schemat przyjmowania może skutkować poważnymi reakcjami toksycznymi. Lekarz przepisujący produkt leczniczy może wskazać dzień przyjmowania na receptę.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania z lekami DMARDS (leki modyfikujące przebieg choroby, np. leflunomid) o działaniu hepatotoksycznym lub hematotoksycznym.

Ze względu na możliwe śmiertelne lub ciężkie reakcje toksyczne lekarz powinien szczegółowo poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego oraz prowadzić stałą obserwację pacjenta.

Zgłaszano przypadki ostrego lub przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc, często związanego z eozynofilią, w tym przypadki śmiertelne. Objawy zazwyczaj obejmują duszności, kaszel (zwłaszcza suchy i nieproduktywny) oraz gorączkę, zatem podczas każdej wizyty kontrolnej należy zwracać na nie uwagę. Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia zapalenia płuc oraz zalecić bezzwłoczne zgłoszenie lekarzowi występowania uporczywego kaszlu lub duszności. Należy zaprzestać stosowania metotreksatu u pacjentów z objawami płucnymi oraz przeprowadzić szczegółowe badania w celu wykluczenia infekcji. W przypadku podejrzenia choroby płuc wywołanej stosowaniem metotreksatu, należy wdrożyć terapię kortykosteroidową i nie stosować ponownie metotreksatu.

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.

Zgłaszano przypadki zgonów w związku ze stosowaniem metotreksatu w leczeniu łuszczycy. Dawki przekraczające 20 mg / tydzień mogą wiązać się ze znacznym wzrostem toksyczności, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego

Przed rozpoczęciem, podczas oraz po zakończeniu terapii należy prowadzić staranną obserwację wyników badań morfologicznych krwi. Należy bezzwłocznie zakończyć stosowanie metotreksatu, jeżeli wystąpi znaczące obniżenie liczby białych krwinek lub płytek krwi. Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania wszelkich objawów lub oznak infekcji.

Metotreksat może wykazywać działanie hepatotoksyczne, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek lub w przypadku terapii długookresowej. Zgłaszano przypadki atrofii wątroby, martwicy, marskości, zmian stłuszczeniowych oraz włóknienia okołowrotnego. Zmiany te mogą wystąpić pomimo braku wcześniejszych oznak toksyczności dotyczącej układu pokarmowego lub hematologicznej, zatem przed rozpoczęciem terapii należy koniecznie przeprowadzić badania czynności wątroby, a następnie kontynuować ścisłą obserwację w trakcie leczenia.

Próby czynnościowe wątroby: należy zwrócić szczególną uwagę na wystąpienie toksyczności względem wątroby. Nie należy rozpoczynać terapii w przypadku wystąpienia jakichkolwiek odstępstw od normy w wynikach prób czynnościowych lub biopsji wątroby, a jeżeli zmiany pojawiają się w trakcie leczenia, należy przerwać stosowanie metotreksatu. Nieprawidłowości te powinny wrócić do normy w ciągu dwóch tygodni, po czym lekarz może podjąć decyzję o ponownym wdrożeniu terapii.

Kontrola aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi: u 13–20% pacjentów zgłaszano okresowy wzrost aktywności transaminaz do dwukrotności lub trzykrotności górnej granicy normy. W przypadku stale podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Ze względu na potencjalnie toksyczny wpływ na wątrobę, w trakcie terapii metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, należy też powstrzymać się od spożycia alkoholu bądź znacząco je ograniczyć (patrz punkt 4.5). W przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu toksycznym wobec wątroby (np. leflunomid) należy prowadzić ścisłą obserwację aktywności enzymów wątrobowych. Podobnie należy postępować w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid).

Brak jest dowodów naukowych na poparcie stosowania biopsji wątroby w celu monitorowania działania hepatotoksycznego w przypadku wskazań reumatologicznych. W przypadku długookresowego leczenia ciężkich postaci łuszczycy za pomocą metotreksatu należy przeprowadzać biopsje wątroby ze względu na potencjalne działanie hepatotoksyczne.

Wydaje się, że przydatne jest rozróżnienie pomiędzy pacjentami bez i z podwyższonym ryzykiem hepatotoksyczności.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawek skumulowanych wynoszących 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Należą do nich głównie:

- nadużywanie alkoholu w wywiadzie;
- stale podwyższona aktywność enzymów wątrobowych;
- choroby wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C;
- dziedziczne schorzenia wątroby w wywiadzie rodzinnym;

oraz dodatkowo (o możliwie mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca;
- nadwaga;
- narażenie na hepatotoksyczne działanie leków lub środków chemicznych w wywiadzie.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce potem. Niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, dlatego pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie.

Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g.

Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:

- w podeszłym wieku
- z ostrą chorobą
- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)
- ze złym rokowaniem.

Częstsze badania mogą być konieczne:

- w trakcie wstępnej fazy leczenia,
- kiedy zwiększana jest dawka,
- w trakcie epizodów zwiększonego ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu metotreksatu we krwi (np. odwodnienie, nieprawidłowa czynność nerek, dodatkowa lub podwyższona dawka leków podawanych jednocześnie, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Wykazano teratogenne działanie metotreksatu; jego stosowanie powodowało obumarcie płodu i (lub) występowanie wad wrodzonych. Stosowanie metotreksatu nie jest zatem zalecane u kobiet w wieku rozrodczym, o ile nie ma dowodów medycznych, że przewidywane korzyści z terapii mogą przewyższyć ewentualne zagrożenia. Nie wolno stosować metotreksatu we wskazaniach nieonkologicznych u pacjentek w ciąży (patrz punkt 4.6).

Przed rozpoczęciem, podczas oraz po zakończeniu terapii należy prowadzić staranną obserwację czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku wykazania znaczącej niewydolności nerek. Należy zmniejszyć dawkę metotreksatu u pacjentów z niewydolnością nerek. Duże dawki mogą powodować osadzanie się metotreksatu bądź jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Aby przeciwdziałać temu, zaleca się picie dużej ilości płynów oraz alkalizację moczu do poziomu pH 6,5–7,0 po przez doustną lub dożylną podaż wodorowęglanu sodu (tabletki 5× 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamidu (500 mg doustnie cztery razy na dobę). Metotreksat wydalany jest głównie przez nerki. Jego stosowanie w przypadku niewydolności nerek może powodować kumulację toksycznych ilości a nawet dodatkowe uszkodzenie nerek.

Często obserwowane działania toksyczne obejmują biegunkę oraz wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, które wymagają przerwania terapii; w przeciwnym razie może wystąpić krwotoczne zapalenie jelit oraz zgon w wyniku perforacji jelit.

Metotreksat wpływa na gametogenezę w okresie podawania i może doprowadzić do zmniejszenia płodności, co uważa się za odwracalne z chwilą przerwania leczenia.

Metotreksat wywiera w pewnym stopniu działanie immunosupresyjne i może dojść do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej na równocześnie wykonywane szczepienia. Nie należy wykonywać jednoczesnych szczepień z użyciem żywych szczepionek.

Należy wziąć pod uwagę immunosupresyjne działanie metotreksatu, gdy reakcje immunologiczne pacjentów są ważne lub o kluczowym znaczeniu. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość ponownego uczynnienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem zaleca się wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy zdrenować płyn z wysięku do opłucznej i z wodobrzusza.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zgony, gdy metotreksat podawano jednocześnie (zazwyczaj w dużych dawkach) z niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów można kontynuować leczenie kwasem acetylosalicylowym i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), a także steroidami w małych dawkach. Należy jednak wziąć pod uwagę, że jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ i metotreksatu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Dawkę sterydów można stopniowo zmniejszać u pacjentów, u których uzyskuje się odpowiedź terapeutyczną na leczenie metotreksatem.

Nie badano kompleksowo interakcji pomiędzy metotreksatem a innymi lekami przeciwrumatycznymi, takimi jak związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub inne leki cytotoksyczne, a ich jednoczesne stosowanie może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie antagonistów kwasu foliowego, takich jak trimetoprim/sulfametoksazol, powodowało w rzadkich przypadkach występowanie ostrej pancytopenii megaloblastycznej.

Jeśli wystąpią objawy ostrej toksyczności metotreksatu, konieczne może być podanie pacjentowi kwasu foliowego.

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem metotreksatu po okresie przerwy należy ocenić czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego poprzez zebranie wywiadu oraz wykonanie badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem metotreksatu po okresie przerwy należy ocenić czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego poprzez zebranie wywiadu oraz wykonanie badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych.

U chorych otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą rozwijać się złośliwe chłoniaki; w takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest rozpoczęcie terapii cytostatykami.

Istnieją zgłoszenia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń płodności, oligospermii, zaburzeń miesiączkowania oraz braku miesiączkowania podczas trwania terapii i przez pewien okres po jej zakończeniu. Ponadto metotreksat wykazuje embriotoksyczność oraz powoduje poronienia i wady wrodzone u płodów ludzkich. Dlatego z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić potencjalne ryzyko niekorzystnego wpływu leku na reprodukcję (patrz punkt 4.6).

Pacjenci przyjmujący metotreksat powinni zostać poddani odpowiedniej obserwacji, która pozwoli na wykrycie objawów podmiotowych lub przedmiotowych możliwych działań toksycznych lub działań niepożądanych i dokonanie jak najszybszej ich oceny. Do zapewnienia bezpieczeństwa stosowania metotreksatu w chemioterapii bezwzględnie konieczne jest wykonywanie badań hematologicznych przed podjęciem leczenia a następnie okresowo, ze względu na często występujące zahamowanie hematopoezy. Może ono wystąpić bez ostrzeżenia podczas stosowania u pacjenta pozornie bezpiecznej dawki, przy czym każde znaczne obniżenie liczby krwinek wskazuje na konieczność natychmiastowego przerwania stosowania leku i podjęcia właściwego leczenia.

Zasadniczo zaleca się wykonywanie następujących badań laboratoryjnych w ramach niezbędnej oceny klinicznej i właściwego monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia metotreksatem lub otrzymujących metotreksat: morfologia krwi pełnej, hematokryt, badanie ogólne moczu, badania czynnościowe nerek, próby czynnościowe wątroby i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

Celem tych badań jest rozpoznanie wszelkich istniejących zaburzeń czynności narządów lub układów. Należy je wykonać przed rozpoczęciem, w odpowiednich odstępach czasu w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Metotreksat wiąże się po wchłonięciu częściowo z albuminami surowicy, przy czym może dochodzić do zwiększenia toksyczności z powodu wypierania go z tych wiązań przez pewne leki, takie jak salicylany, sulfonamidy, fenytoina i niektóre leki przeciwbakteryjne, w tym tetracyklina, chloramfenikol oraz kwas p-aminobenzoowy. Leków tych, zwłaszcza salicylanów i sulfonamidów, niezależnie od tego, czy należą do grupy leków przeciwbakteryjnych, przeciwcukrzycowych, czy moczopędnych, nie należy podawać jednocześnie z metotreksatem, aż nie zostanie ustalone znaczenie tych zmian.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą wpływać na skuteczność leczenia metotreksatem. U pacjentów leczonych metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego. Istnieją dowody, że zapobiega to występowaniu działań niepożądanych.

Metotreksat należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z zakażeniami, chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, wyniszczonych oraz bardzo młodych i w podeszłym wieku. W przypadku stwierdzenia głębokiej leukopenii w trakcie leczenia, może wystąpić zakażenie bakteryjne lub może istnieć zagrożenie wystąpieniem takiego zakażenia. Na ogół jest wskazane przerwanie stosowania leku i wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii. W przypadku

ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego może być niezbędne przetoczenie krwi lub masy płytkowej.

U pacjentów z chorobami nowotworowymi przyjmujących metotreksat zgłaszano występowanie encefalopatii/leukoencefalopatii i schorzeń tych nie można wykluczyć w przypadku stosowania metotreksatu we wskazaniach nieonkologicznych.

Tabletki te zawierają laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po wchłonięciu metotreksat wiąże się częściowo z białkami osocza. Niektóre produkty medyczne (np. salicylany, sulfonamidy i fenytoina) ograniczają stopień tego wiązania. Jednoczesne stosowanie metotreksatu z tymi lekami może prowadzić do wzrostu toksyczności metotreksatu. Ponieważ probenecyd, słabe kwasy organiczne takie jak pętłowe leki moczopędne, a także pirazole zmniejszają kanalikowe wydalanie metotreksatu należy zachować szczególną ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania z metotreksatem.

Penicyliny mogą obniżać klirens nerkowy metotreksatu, zgłaszano przypadki wystąpienia toksyczności hematologicznej i pokarmowej podczas jednoczesnego stosowania penicylin oraz małych i dużych dawek metotreksatu.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol i niewchłanialne antybiotyki o szerokim spektrum działania, mogą zmniejszać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub mogą zaburzać jelitowo-wątrobowe krążenie metotreksatu, ze względu na hamowanie rozwoju fauny jelitowej i metabolizmu metotreksatu przez bakterie.

Należy unikać jednoczesnego podawania metotreksatu z innymi potencjalnie nefro – lub hepatotoksycznymi środkami (sulfalazyna, leflunomid i alkohol). Szczególną obserwacją należy objąć pacjentów leczonych metotreksatem w skojarzeniu z azatiopryną lub retinoidami.

Leczenie skojarzone metotreksatem i leflunomidem może zwiększyć ryzyko pancytopenii.

W przypadku jednoczesnego stosowania dużych dawek metotreksatu w skojarzeniu z potencjalnie nefrotoksycznym lekiem stosowanym podczas chemioterapii (np. cisplatiną) może nasilić objawy nefrotoksyczności.

Nie należy podawać NLPZ przed stosowaniem lub równocześnie z metotreksatem w dużej dawce. Stwierdzano, że jednoczesne podawanie pewnych NLPZ i metotreksatu w dużej dawce prowadzi do zwiększenia i przedłużenia utrzymywania się stężenia tego ostatniego w surowicy oraz do zwiększenia toksycznego wpływu leku na przewód pokarmowy i układ krwiotwórczy. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem mniejszych dawek metotreksatu stwierdzono, że leki te prowadzą do zmniejszenia wydzielania kanalikowego metotreksatu i być może do zwiększenia jego toksyczności. Mimo tego pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów byli często leczeni NLPZ równocześnie z metotreksatem, bez jakichkolwiek powikłań. Należy jednak zauważyć, że dawki metotreksatu stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (7,5–15 mg/tydzień) są nieco mniejsze niż stosowane w leczeniu łuszczycy, a stosowanie większych dawek może się wiązać z nieoczekiwaną toksycznością.

Produkty witaminowe zawierające kwas foliowy lub jego pochodne mogą wywoływać zmianę reakcji terapeutycznej na metotreksat. U pacjentów leczonych metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego. Istnieją dowody, że zapobiega to występowaniu działań niepożądanych.

Donoszono, że w rzadkich przypadkach stosowanie trimetoprymu/sulfametoksazolu prowadzi do nasilenia zahamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych metotreksatem, prawdopodobnie ze względu na nasilenie działania antagonistycznego w stosunku do kwasu foliowego.

Podczas równoczesnego stosowania triamterenu i metotreksatu stwierdzono zahamowanie czynności szpiku kostnego i zmniejszenie stężenia kwasu foliowego.

Istnieją dowody na to, że jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu prowadzi do wydłużenia eliminacji metotreksatu przez nerki. Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, takich jak omeprazol lub pantoprazol, może wywołać interakcje.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny po równoczesnym stosowaniu z metotreksatem.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; konieczne jest monitorowanie stężenia teofiliny po równoczesnym stosowaniu z metotreksatem.

Szczepienie z użyciem żywych szczepionek pacjentów otrzymujących leki chemioterapeutyczne może prowadzić do ciężkich i śmiertelnych zakażeń. Nie należy stosować żywych szczepionek.

Ryzyko nasilenia drgawek związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny lub ryzyko nasilenia toksyczności lub utraty skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Cyklosporyna może zwiększać skuteczność i toksyczność metotreksatu. Istnieje ryzyko nadmiernej immunosupresji oraz ryzyko limfoproliferacji po równoczesnym zastosowaniu tych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie metotreksatu we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane podczas ciąży (patrz punkt 4.3), ponieważ wykazuje on działanie teratogenne u ludzi (wady rozwojowe czaszki, układu krążenia i kończyn) i u kilku gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3).

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć z całą pewnością ciążę, stosując właściwą metodę, np. wykonanie próby ciążowej.

Kobietom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia i przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia metotreksatem, w związku z czym muszą one stosować skuteczne metody antykoncepcji.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia kobieta powinna zasięgnąć porady lekarskiej dotyczącej ryzyka wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych u dziecka.

Ponieważ metotreksat może być genotoksyczny, kobietom, które chcą zajść w ciążę zaleca się zasięgnięcie porady ośrodka poradnictwa genetycznego, w miarę możliwości jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Podczas stosowania leku w wskazaniach onkologicznych metotreksat nie powinien być podawany w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W każdym indywidualnym przypadku korzyści związane z leczeniem należy rozważyć w porównaniu z możliwym ryzykiem dla płodu. Jeśli lek jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku powinna zostać poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ metotreksat przenika do mleka kobiecego i może powodować wystąpienie objawów toksyczności u niemowląt karmionych piersią, leczenie w trakcie laktacji jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zatem przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii.

Płodność

Płodność męska

Metotreksat może być genotoksyczny. Dlatego mężczyznom otrzymującym ten lek zaleca się unikanie poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ponieważ leczenie metotreksatem może prowadzić do ciężkich i być może nieodwracalnych zaburzeń spermatogenezy, mężczyźni przed rozpoczęciem leczenia powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia.

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety otrzymujące metotreksat należy poinformować o potencjalnym ryzyku wystąpienia niekorzystnego wpływu leku na reprodukcję. Kobiety w wieku rozrodczym należy w pełni poinformować o możliwych zagrożeniach dla płodu, w przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia metotreksatem.

Istnieją zgłoszenia o powodowaniu przez metotreksat zaburzeń oogenezy lub spermatogenezy, przemijającej oligospermii, zaburzeń miesiączkowania i bezpłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Na ogół częstość występowania i nasilenie reakcji niepożądanych zależą od wielkości dawki, częstości dawkowania, sposobu podawania i okresu wywierania przez lek wpływu na organizm.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę, przerwać leczenie oraz wdrożyć niezbędne postępowanie zaradcze, np. rozpocząć podawanie folinianu wapnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi metotreksatu są zahamowanie czynności szpiku kostnego i uszkodzenie błon śluzowych objawiające się wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej, leukopenią, nudnościami i innymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Te działania niepożądane są na ogół odwracalne i ustępują w ciągu około dwóch tygodni po zmniejszeniu pojedynczej dawki metotreksatu lub po zwiększeniu odstępu pomiędzy poszczególnymi dawkami i (lub) zastosowaniu folinianu wapnia. Do innych często występujących działań niepożądanych należą np. złe samopoczucie, nadmierne zmęczenie, dreszcze i gorączka, zawroty głowy i zmniejszona odporność na zakażenia.

Metotreksat wywołuje działania niepożądane najczęściej po stosowaniu dużych i często powtarzanych dawek, np. w ramach leczenia chorób nowotworowych. Poniżej przedstawiono zgłoszone działania niepożądane metotreksatu według poszczególnych układów i narządów.

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).

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Chłoniak ¹			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość, niedokrwistość		Hipogammaglobulinemia	Pancytopenia, eozynofilia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, parestezje kończyn		Porażenie połowicze	Podrażnienie, dyzartria, afazja, senność	
Zaburzenia oka				Zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia serca				Zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu	
Zaburzenia naczyniowe		Krwawienie z nosa	Niedociśnienie zaburzenia zakrzepowozatorowe	Zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc (w tym zakończone zgonem), włóknienie śródmiąższowe	Duszność, zapalenie gardła ²	<u>Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i>, przewlekła śródmiąższowa obturacyjna choroba płuc, zapalenie opłucnej, suchy kaszel.</u>	Zapalenie pęcherzyków płucnych, krwawienie pęcherzykowe*
Zaburzenia żołądka i jelit ³	Zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka		Owrzodzenia w przewodzie pokarmowym i krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie	Wymioty krwawe	

			dziąseł, zapalenie jelit.		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransfer az		Ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczno ść, włóknienie wokół żyły wrotnej, marskość wątroby.		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka rumieniowa, łysienie	Świąd, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczno- rozpływna martwica naskórka	Nadwrażliwość na światło, depigmentacja, trądzik, pokrzywka, rumień wielopostaciow y, bolesne uszkodzenie zmiany łuszczycowej, owrzodzenie skóry	Wylewy podskórne, czyraczność, teleangiektazje	Zwiększone ryzyko reakcji toksycznych (martwica tkanek miękkich, martwica kości) w trakcie radioterapii Zmiany łuszczycowe mogą ulec nasileniu podczas jednoczesneg o narażenia na metotreksat i promieniowa nie
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza, nasilenie występowania guzków reumatycznych		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek, nefropatia		Dyzuria, azotemia, zapalenie pęcherza moczowego, krwiomocz	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		Owrzodzenie pochwy	Oslabienie popędu płciowego, impotencja, zaburzenia miesiączkowani a	Powstawanie wadliwych komórek jajowych lub plemników, przemijająca oligospermia, bezpłodność, krwawienie z	Poronienia, uszkodzenia płodu

				pochwy, ginekomastia	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zakażenia oportunistyczne	Półpasiec, posocznica		Posocznica zakończona zgonem
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje typu anafilaktycznego			
Zaburzenia endokrynologiczne			Cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, splątanie		

1. Może być odwracalny (patrz punkt 4.4).

2. Patrz punkt 4.4.

3. Ciężkie żołądkowo-jelitowe działania niepożądane często wymagają zmniejszenia dawkowania.

Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i biegunka wymagają przerwania leczenia metotreksatem ze względu na ryzyko wrzodziejącego zapalenia jelit i śmiertelnej perforacji jelita.

*(zgłaszane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach)

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki przedawkowania, w tym zakończonego zgonem, wskutek błędnego codziennego przyjmowania metotreksatu doustnie, zamiast stosowania raz w tygodniu. W tych przypadkach zwykle zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i ze strony przewodu pokarmowego.

Toksyczność metotreksatu dotyczy przede wszystkim układu krwiotwórczego. Folinian wapnia skutecznie neutralizuje bezpośredni toksyczny wpływ metotreksatu na hematopoezę. W ciągu jednej godziny po podaniu metotreksatu należy rozpocząć pozajelitowe podawanie folinianu wapnia. Dawka folinianu wapnia powinna być co najmniej tak samo duża, jak dawka metotreksatu otrzymana przez pacjenta.

Znaczne przedawkowanie wymaga nawodnienia pacjenta i alkalizacji moczu, aby zapobiec wytrącaniu się metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Stwierdzono, że hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację metotreksatu. Uzyskano natomiast

skuteczny klirens metotreksatu w badaniu, w którym zastosowano przerywaną hemodializę z użyciem dializatora wysokoprzepływowego.

Dla ustalenia dawki folinianu wapnia i czasu trwania leczenia istotne znaczenie ma obserwacja zmian stężenia metotreksatu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne
Kod ATC: L04A X03

Metotreksat (4-amino-10-metylo kwas foliowy) jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkankowych. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego zredukowanych folianów. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznego substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek.

Folinian wapnia jest solą kwasu folinowego stosowaną do ochrony prawidłowych komórek przed działaniami toksycznymi metotreksatu. Folinian wapnia przedostaje się do komórek w swoistym mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folianów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wydaje się, że działanie doustnie podawanego metotreksatu zależy od wielkości dawki. Lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–2 godzin. Na ogół dawki metotreksatu 30 mg/m² lub mniejsze są szybko i całkowicie wchłaniane. Biodostępność metotreksatu podawanego doustnie jest duża (80–100%) po dawkach 30 mg/m² lub mniejszych. Wysycenie mechanizmów transportowych zaczyna się po dawkach większych niż 30 mg/m². Wchłanianie dawek przekraczających 80 mg/m² nie jest całkowite.

Około połowy wchłoniętego metotreksatu wiąże się odwracalnie z białkami surowicy, jednak ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Eliminacja następuje w trzech fazach. Wydalanie następuje głównie przez nerki. Około 41% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych sześciu godzin, a 90% w ciągu 24 godzin. Niewielka część dawki jest wydalana z żółcią w tzw. krążeniu jelitowo–wątrobowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3–10 godzin po podaniu małej dawki i 8–15 godzin po podaniu dużej dawki. Stężenie metotreksatu w surowicy i tkankach może szybko wzrosnąć w przypadku, gdy zaburzona jest czynność nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach, szczurach i psach wykazały działania toksyczne leku w postaci zmian w obrębie przewodu pokarmowego, zahamowania czynności szpiku i hepatotoksyczności. Badania na zwierzętach wykazały, że metotreksat zaburza płodność oraz jest embrio- i fetotoksyczny. Zidentyfikowano działanie teratogenne u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małp Rhesus nie stwierdzono występowania wad rozwojowych. Metotreksat

działa mutagennie w warunkach *in vivo* i *in vitro*. Istnieją dowody świadczące o tym, że lek ten powoduje aberracje chromosomowe w komórkach zwierzęcych i w ludzkich komórkach szpiku kostnego, jednak nie ustalono, na ile wyniki te są istotne klinicznie. Badania rakotwórczości na gryzoniach nie wskazują na zwiększenie częstości występowania guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Blister: przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PCV/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10, 12, 15, 20, 24, 25, 28, 30, 50 lub 100 tabletek.

Blister jednodawkowy PVC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10 x1, 12x1, 15x1, 20x1, 24x1, 25x1, 28x1, 30x1, 50x1 lub 100x1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących bezpiecznego obchodzenia się ze środkami cytotoksycznymi. Podczas kontaktu z tabletkami metotreksatu należy używać jednorazowych rękawiczek. O ile to możliwe, kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z tabletkami metotreksatu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
HA1 4HF Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24338, 24339

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.10.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

08.06.2018