

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,20 ml roztworu zawiera 10 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,25 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,30 ml roztworu zawiera 15 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,35 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,40 ml roztworu zawiera 20 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,45 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,50 ml roztworu zawiera 25 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,55 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu.

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 0,60 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Klarowny roztwór barwy żółtobrazowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Metex PEN obejmują:

- czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,
- wielostawowe postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca,

spc (PL) Metex PEN roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

National version: 08/2023

- umiarkowana i ciężka łuszczyca u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do terapii ogólnoustrojowej i ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych,
- choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Metex PEN (metotreksat)

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

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Jeśli pacjent samodzielnie podaje sobie metotreksat, należy go nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Metex PEN należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza. Metex PEN podaje się **raz w tygodniu**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta o dawkowaniu produktu leczniczego **raz w tygodniu**. 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 ścisłe monitorowanie objawów toksycznych oraz zmniejszenie dawki, a niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów

Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz w tygodniu**, podskórnie. W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia, początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Nie należy stosować dawki większej niż 25 mg produktu na tydzień. Dawki przekraczające 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.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia, z rozpoznaniem postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała **raz w tygodniu**. W leczeniu przypadków nie poddających się terapii, dawka tygodniowa może zostać zwiększona do 20 mg/m² powierzchni ciała **raz w tygodniu**. Jednak, jeżeli dawka zostanie zwiększona, zaleca się zwiększenie częstości obserwacji.

Z uwagi na ograniczoną ilość danych dotyczących dożylnego podawania produktu u dzieci i młodzieży, podawanie pozajelitowe powinno odbywać się wyłącznie podskórnie.

Pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów należy zawsze kierować do reumatologa specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Stosowanie produktu u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zalecane 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 rozpoznaniem łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów

W celu wykrycia reakcji idiosynkratycznych zaleca się na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podanie pozajelitowo dawki próbnej 5 - 10 mg. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz w tygodniu**, podskórnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 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.

Maksymalna dawka tygodniowa

W razie konieczności dawkę należy zwiększyć, jednak generalnie nie powinna ona przekraczać maksymalnej zalecanej dawki tygodniowej 25 mg. W wyjątkowych przypadkach większa dawka może być uzasadniona klinicznie, jednak ze względu na znaczący wzrost toksyczności nie powinna przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metotreksatu.

Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

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

Brak wystarczającego doświadczenia u dzieci i młodzieży, aby móc zalecić stosowanie produktu Metex PEN w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30 - 59	50%
< 30	Nie stosować produktu leczniczego Metex PEN

Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami 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 wynoszące > 5 mg/dl (85,5 μmol/l) jest przeciwwskazaniem do stosowania metotreksatu.

Pełny wykaz przeciwwskazań, patrz punkt 4.3.

Pacjenci 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.

Pacjenci z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)

Wśród 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 punkt 5.2 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użycia.

spc (PL) Metex PEN roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
National version: 08/2023

Metex PEN roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu może być podawany wyłącznie podskórnie.

Łączny czas trwania leczenia ustala lekarz.

Poniżej podano wskazówki, jak używać Metex PEN roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Należy pamiętać o zużyciu całej zawartości.

Instrukcja podania podskórnego produktu leczniczego Metex PEN z żółtą nasadką i żółtym przyciskiem do wstrzykiwania (automatyczny wstrzykiwacz trójetapowy)

Najbardziej odpowiednie miejsca do wstrzyknięcia obejmują:

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

1. Oczyszczyć wybrane miejsce wstrzyknięcia i obszar wokół niego.
2. Zdjąć prostym ruchem nasadkę.
3. Utworzyć fałd skóry, lekko chwytając obszar w miejscu podania.
4. Fałd skóry należy przytrzymać aż do wyjęcia igły wstrzykiwacza Metex PEN ze skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.
5. Wkłuć wstrzykiwacz Metex PEN zdecydowanym ruchem w skórę pod kątem 90 stopni w celu odblokowania przycisku. Następnie nacisnąć przycisk (kliknięcie oznacza rozpoczęcie wstrzyknięcia).
6. Aby uniknąć niepełnego wstrzyknięcia, nie wyjmować wstrzykiwacza Metex PEN ze skóry przed zakończeniem wstrzyknięcia. Podanie leku może potrwać do 5 sekund.
7. Wyjąć wstrzykiwacz Metex PEN ze skóry pod takim samym kątem 90 stopni.
8. Osłona ochronna automatycznie powraca na miejsce wokół igły i zostaje zablokowana.

Instrukcja podania podskórnego produktu leczniczego Metex PEN z przezroczystą nasadką ochronną i niebieską osłoną igły (automatyczny wstrzykiwacz dwuetapowy)

Najbardziej odpowiednie miejsca do wstrzyknięcia obejmują:

- górną część uda,
- dolną część brzucha z wyjątkiem okolicy do 5 cm od pępka.

1. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.
2. Zdjąć prostym, zdecydowanym ruchem przezroczystą nasadkę.
3. Umieścić na skórze otwartą niebieską osłonę igły pod kątem 90 stopni. Nie jest konieczne utworzenie fałdu skóry.
4. Rozpocząć wstrzyknięcie, całkowicie dociskając wstrzykiwacz Metex PEN (pierwsze kliknięcie oznacza rozpoczęcie wstrzyknięcia).
5. Nadal trzymać wstrzykiwacz Metex PEN dociśnięty do skóry w celu zakończenia wstrzyknięcia do chwili, gdy:
 - ✓ słyszalne jest drugie kliknięcie, krótko po pierwszym;
 - ✓ lub: niebieski trzon tłoka zatrzymał się i wypełnia okienko kontrolne;
 - ✓ lub: minęło 5 sekund.
6. Wyjąć wstrzykiwacza Metex PEN ze skóry pod takim samym kątem 90 stopni.
7. Niebieska osłona igły automatycznie powraca na miejsce wokół igły i zostaje zablokowana.

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

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Metex PEN obejmują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- nadużywanie alkoholu,
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkt 4.2 i punkt 4.4),
- rozpoznane dyskrazje 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 i karmienie piersią (patrz punkt 4.6),
- równoczesne szczepienie żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy wyraźnie poinformować pacjentów, że produkt leczniczy należy podawać **raz w tygodniu**, 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 być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwmiełabolicznych. Ze względu na możliwość ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta o istniejących zagrożeniach i zalecanych środkach ostrożności.

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 przyjmujących równocześnie produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytki krwi.
3. **Próby wątrobowe:** Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w wynikach prób wątrobowych, innych nieinwazyjnych badaniach oceniających stopień zwłóknienia wątroby lub biopsji wątroby.

U 13 - 20% pacjentów opisywano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz do poziomu dwu- lub trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy. Utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się zwiększania aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych. Występują przypadki marskości, gdzie aktywność aminotransferaz pozostaje w granicach normy. W związku z tym, w celu kontroli stanu wątroby, oprócz prób wątrobowych należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne. Wykonanie biopsji wątroby należy rozważać w każdym przypadku indywidualnie uwzględniając choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją u pacjenta. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują nadmierne spożywanie alkoholu w przeszłości, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątroby w przeszłości, dodatni wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń czynności wątroby, cukrzycę, otyłość i wcześniejsze narażenie na leki lub substancje o działaniu hepatotoksycznym oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

W trakcie leczenia metotreksatem nie należy podawać innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, *jeżeli nie jest to bezwzględnie wskazane*. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym należy częściej wykonywać próby wątrobowe.

Leczenie pacjentów z cukrzycą insulinozależną należy prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności, gdyż w trakcie leczenia metotreksatem występowały pojedyncze przypadki marskości wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz.

4. Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować **czynność nerek** (patrz punkt 4.2 i 4.3).
Metotreksat jest usuwany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w surowicy i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
U osób zagrożonych pogorszeniem 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. 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 wpływać na 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 równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną.

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 łuszczykowe.

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.

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

Metotreksat należy stosować jedynie w umiarkowanej i ciężkiej łuszczyce, nie odpowiadającej na miejscowe metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej.

U pacjentów onkologicznych otrzymujących leczenie metotreksatem zgłaszano występowanie encefalopatii/leukoencefalopatii i nie można wykluczyć ich występowania w przypadku stosowania terapii metotreksatem w innych wskazaniach niż onkologiczne.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wielogniskowa 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 Metex PEN 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

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zalecane, ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podtlenek azotu

Zastosowanie podtlenku azotu wzmacnia wpływ metotreksatu na metabolizm folianów, co skutkuje większą toksycznością, np. ciężką nieprzewidywalną mielosupresję czy zapaleniem jamy ustnej. Pomimo że 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

Ryzyko 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.

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-aminobenzoesowy oraz leki przeciwzapalne o kwaśnym odczynie. Równoczesne 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 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 leku u pacjentów z obecnością niedoboru kwasu foliowego.

Produkty zawierające kwas foliowy lub kwas folinowy

Produkty 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 Metex PEN z innymi przeciwrheumatycznymi 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 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.
- Poważne 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. W związku z możliwymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u niemowląt karmionych piersią Metex PEN jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią przed i podczas stosowania leku.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Metex PEN wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. zmęczenie i zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najpoważniejszych działań niepożądanych metotreksatu należą: supresja szpiku kostnego, toksyczność płucna, wątrobowa, nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej (bardzo często) obserwowanych działań niepożądanych metotreksatu należą zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, zmniejszenie łaknienia i nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, np. podwyższona aktywność ALAT, AST, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, anemia, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie gardła.

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

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

Bardzo rzadko: chłoniak (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

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”).

Nie znana: eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, splątanie.

Rzadko: wahania nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: zawroty głowy.

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

Nie znana: encefalopatia/leukoencefalopatia.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: upośledzenie wzroku, retinopatia.

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia.

Zaburzenia naczyń

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 jirovecii*, duszność i astma oskrzelowa, nacieki opłucnowe.

Nie znana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka.

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

Rzadko: zapalenie dziąseł.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (podwyższona aktywność ALAT, AST, fosfatazy zasadowej i bilirubiny).

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: nadwrażliwość na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

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

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

Nie znana: łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Rzadko: złamania przeciążeniowe.

Nie znana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

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

Nie znana: białkomocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka, upośledzenie gojenia ran.

Nie znana: astenia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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, PL-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.

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: L04AX03

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

Mechanizm działania

Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki przeciwmieaboliczne. 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, przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna wynika z działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego ani w jakim zakresie wpływa na to 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 innymi środkami immunomodulującymi, 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 niereumatyczne (patrz punkt 4.4 i 4.6), należy przedsięwziąć podobne środki ostrożności związane ze stosowaniem metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania niewielkich dawek (7,5 - 80 mg/m² powierzchni ciała) średnia dostępność biologiczna wynosi ok.70%, jednak mogą występować różnice indywidualne u pacjenta i między pacjentami (25 - 100%). Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1 - 2 godzinach po podaniu.

Dostępność biologiczna po podaniu podskórnym, dożylnym lub domięśniowym jest podobna i wynosi niemal 100%.

Dystrybucja

Metotreksat w około 50% wiąże się z białkami surowicy. 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. 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).

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 kłębuszkowego i aktywnego wydalania w kanalikach proksymalnych.

Około 5 - 20% metotreksatu i 1 - 5% 7-hydroksymetotreksatu wydalane jest z żółcią. Występuje w dużym stopniu w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

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 kancerogennego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Kwas solny (do regulacji pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione zawierają bezbarwną ampułkostrzykawkę (ze szkła) z zamocowaną igłą, zamkniętą korkiem z gumy chlorobutylovej. Strzykawka jest wyposażona w zewnętrzne urządzenie do samodzielnego wstrzykiwania produktu leczniczego (wstrzykiwacz).

Metex PEN wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest dostępny jako automatyczny wstrzykiwacz trój etapowy z żółtą nasadką i żółtym przyciskiem do wstrzykiwania lub jako automatyczny wstrzykiwacz dwuetapowy z przezroczystą nasadką ochronną i niebieską osłoną igły.

Wielkości opakowań:

Wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione zawierające 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg),

0,55 ml (27,5 mg) lub 0,6 ml (30 mg) roztworu są dostępne w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 lub 24 wstrzykiwacze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępować z produktem leczniczym i usuwać zgodnie z miejscowymi przepisami. Pracownicy personelu medycznego będące w ciąży nie powinny przygotowywać ani (lub) podawać produktu leczniczego Metex PEN.

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

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Telefon: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7,5 mg – 21534; 10 mg – 21535; 12,5 mg – 21536; 15 mg – 21537; 17,5 mg – 21538; 20 mg – 21539;
22,5 mg – 21540; 25 mg – 21541; 27,5 mg – 21542; 30 mg - 21543

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 październik 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01-08-2023