

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Namaxir, 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Namaxir, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Namaxir, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Namaxir, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Namaxir, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Namaxir, 7,5 mg: każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,30 ml zawiera 7,5 mg metotreksatu.
Namaxir, 10 mg: każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,40 ml zawiera 10 mg metotreksatu.
Namaxir, 15 mg: każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,38 ml zawiera 15 mg metotreksatu.
Namaxir, 20 mg: każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,50 ml zawiera 20 mg metotreksatu.
Namaxir, 25 mg: każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,63 ml zawiera 25 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (roztwór do wstrzykiwań).

Klarowny roztwór barwy żółtopomarańczowej, wolny od widocznych cząstek.

Osmolalność: 280–320 mOsm/kg.
pH 7,0–9,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Namaxir jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- czynnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów;
- wielostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca;
- ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkiego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów;
- choroby 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 Namaxir (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy, łuszczykowego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna produkt Namaxir (metotreksat) **naależy stosować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania

produktu Namaxir (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. Produkt leczniczy powinien być rutynowo podawany przez personel medyczny. Jeżeli sytuacja kliniczna pozwala, lekarz prowadzący leczenie w określonych przypadkach może wrazić zgodę, by pacjent samodzielnie dokonał podskórnego podania dawki produktu leczniczego. Pacjenta należy nauczyć właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie jeśli samodzielnie podaje sobie metotreksat. Pierwsze wstrzyknięcie leku Namaxir należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Namaxir wstrzykuje się podskórnie **raz na tydzień**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy należy dawkować **raz na tydzień**. Zaleca się ustalenie jednego konkretnego dnia tygodnia, w którym wstrzykiwany będzie produkt leczniczy.

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk w opłucnej) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. U pacjentów należących do tej grupy konieczna jest ścisła obserwacja w kierunku objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki, a niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 4.4).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz na tydzień**, podawana podskórnie. W zależności od zaawansowania choroby i indywidualnej tolerancji leczenia początkową dawkę można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Na ogół nie należy stosować dawki większej niż 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne zwiększenie działań toksycznych, a zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego. Pierwszej odpowiedzi na leczenie należy oczekiwać po upływie około 4–8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Zalecana dawka wynosi 10 do 15 mg/m² powierzchni ciała, **raz na tydzień**, podawana we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² powierzchni ciała **raz na tydzień**. Jeśli dawka zostanie zwiększona, zaleca się zwiększenie częstości obserwacji.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem 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 produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z łuszczycą zwykłą i łuszczycowym zapaleniem stawów

W celu identyfikacji reakcji idiosynkratycznych zaleca się podanie pozajelitowo dawki próbnej 5 do 10 mg na tydzień przed rozpoczęciem leczenia. Zalecana dawka początkowa metotreksatu wynosi 7,5 mg **raz na tydzień**, podskórnie. Dawkę metotreksatu należy stopniowo zwiększać, jednak nie należy przekraczać dawki 25 mg tygodniowo. Dawki przekraczające 20 mg tygodniowo powodują istotne nasilenie toksyczności, a zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego. Pierwsze efekty leczenia powinny wystąpić po upływie około 2–6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

- Leczenie początkowe:
25 mg/tydzień podawane podskórnie.

- Pierwsze efekty leczenia powinny wystąpić po upływie 8 do 12 tygodni.
- Leczenie podtrzymujące:
15 mg/tydzień podawane podskórnie.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Namaxir w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży.

Maksymalna dawka tygodniowa

Jeżeli konieczne, dawkę produktu można zwiększyć, jednak nie powinna ona być większa niż maksymalna zalecana dawka tygodniowa 25 mg. W wyjątkowych przypadkach podanie większej dawki może być uzasadnione klinicznie. Jednakże, ze względu na ryzyko znaczącego zwiększenia toksyczności metotreksatu, dawka tygodniowa nie powinna być większa niż 30 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek Namaxir należy stosować z zachowaniem ostrożności. Dawkę można modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30–59	50%
< 30	Nie wolno stosować produktu leczniczego Namaxir.

Patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność lub zrezygnować ze stosowania metotreksatu u pacjentów z aktualnym lub wcześniejszym rozpoznaniem istotnej klinicznie choroby wątroby, szczególnie poalkoholowej choroby wątroby. Stężenie bilirubiny > 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 osłabienie czynności wątroby i nerek oraz następujące z wiekiem zmniejszenie rezerwy kwasu foliowego.

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

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do jednorazowego użycia.
Namaxir roztwór do wstrzykiwań jest podawany podskórnie.

Czas trwania leczenia ustala lekarz.

Dodatkowe informacje dotyczące stosowania leku, patrz punkt 6.6.

Uwaga:

W przypadku zmiany drogi podawania z doustnej na parenteralną konieczne może być 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 Namaxir

- 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 zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, patrz punkty 4.2 i 4.4);
- obecne wcześniej dyskrasje krwi, np. hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość;
- ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, np. gruźlica, zakażenie wirusem 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);
- jednoczesne szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe mikroorganizmy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane. Dlatego stosowanie metotreksatu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków antymetabolicznych. Ze względu na możliwość wystąpienia 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 z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi, oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy, zdjęcie RTG klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeśli istnieją wskazania kliniczne, należy wykluczyć gruźlicę i żółtaczkę.

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

w przypadku zwiększania dawki należy rozważyć częstsze wykonywanie badań diagnostycznych.

1. Badanie jamy ustnej i gardła w poszukiwaniu zmian w obrębie błon śluzowych
2. Morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi. Zahamowanie hematopoezy może wystąpić nagle i nawet po dawkach metotreksatu uważanych za bezpieczne. Dlatego znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi oznacza konieczność natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i włączenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów i dolegliwości wskazujących na możliwość zakażenia. U pacjentów równocześnie przyjmujących produkty lecznicze o działaniu hematotoksycznym (np. leflunomid) należy ściśle kontrolować morfologię krwi i liczbę płytek krwi.
3. Badania czynności wątroby
Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy go przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w testach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub biopsji wątroby.

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

Zmiany histologiczne, zwłóknienie lub rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminaz jest prawidłowa. Dlatego oprócz testów czynności wątroby należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie biorąc pod uwagę współistniejące choroby pacjenta, wywiad medyczny i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują nadmierne spożycie alkoholu w wywiadzie, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroby wątroby w wywiadzie, dziedziczne choroby wątroby w wywiadzie rodzinnym, cukrzycę, otyłość i narażenie na leki i środki chemiczne o działaniu hepatotoksycznym w wywiadzie oraz długotrwałe leczenie metotreksatem.

Podczas leczenia metotreksatem nie należy dodatkowo stosować innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym, chyba, że jest to bezwzględnie wskazane. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym należy częściej monitorować aktywność enzymów wątrobowych.

Należy zachować zwiększoną ostrożność u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach rozwijała się marskość wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz.

4. Należy wykonywać badania czynności nerek i badanie ogólne moczu, aby monitorować czynność nerek (patrz punkty 4.2 i 4.3). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w surowicy i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

U osób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku) należy częściej wykonywać badania kontrolne. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych wpływających na wydalanie metotreksatu, powodujących uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub potencjalnie prowadzących do upośledzenia hematopoezy. Odwodnienie może również nasilać toksyczność 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 odkrztuszania) lub nieswoiste zapalenie płuc podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na powstanie niebezpiecznych zmian chorobowych, dlatego w przypadku 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. Zakażenie należy wykluczyć nawet w przypadku odmiennego obrazu klinicznego. U pacjentów z chorobą płuc konieczna jest szybka diagnostyka i odstawienie metotreksatu. Choroba może wystąpić niezależnie od 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, co może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C), ze względu na możliwość uaktywnienia się choroby. Podczas leczenia metotreksatem nie wolno podawać żywych szczepionek (patrz punkty 4.3 i 4.5).

U pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu może wystąpić chłoniak złośliwy. W takim przypadku należy przerwać leczenie. Jeśli nie występują objawy samoistnej regresji chłoniaka, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego.

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/sulfametoksazol) może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną (patrz punkt 4.5).

Nadwrażliwość na światło

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

W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne („reakcje przypomnienia”). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu może nasilać zmiany łuszczykowe.

U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk w opłucnej) wydalanie metotreksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja w kierunku objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu. Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem u pacjentów z wysiękiem w opłucnej lub wodobrzuszem należy wykonać drenaż (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 zgonu z powodu perforacji jelit.

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 biopsji i(lub) po konsultacji dermatologicznej.

U pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących leczenie metotreksatem zgłaszano przypadki encefalopatii/leukoencefalopatii, których wystąpienia nie można wykluczyć w przypadku leczenia metotreksatem we wskazaniach innych niż onkologiczne.

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 reprodukcja

Płodność

Zgłaszano, że w trakcie leczenia oraz w krótkim okresie po zakończeniu leczenia metotreksat powoduje oligospermię, 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

Metotreksat u ludzi 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 produktu leczniczego Namaxir 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.

Dzieci i młodzież

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

Substancja pomocnicza

Sód

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

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). Należy objąć ścisłą obserwacją pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze wykazujące działanie hepatotoksyczne (np. leflunomid). 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.

Podawanie dodatkowych hematotoksycznych produktów leczniczych zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich hematotoksycznych działań niepożądanych metotreksatu. Jednoczesne podawanie metamizolu i metotreksatu może nasilać hematotoksyczne działanie metotreksatu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania.

Produkty lecznicze, które wywierają szkodliwe działanie na szpik kostny

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

Interakcje mające wpływ na stosowanie tego produktu leczniczego

Interakcje które mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu:

Podtlenek azotu

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

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 się z białkami, np. pochodne kwasu salicylowego, leki hipoglikemizujące, diuretyki, sulfonamidy, pochodne difenylohydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol, kwas p-aminobenzoesowy oraz leki przeciwwzapalne o kwaśnym odczynie. Jednoczesne stosowanie może nasilać działania toksyczne.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pirazole oraz niesteroidowe leki przeciwwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, takie jak diuretyki pętlowe oraz pirazole (fenylobutazon) mogą powodować spowolnienie wydalania metotreksatu. Można przyjąć, że w efekcie nastąpi zwiększenie stężenia leku w surowicy i nasilenie toksyczności hematologicznej. Skojarzone stosowanie niewielkich dawek metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwwzapalnych lub salicylanów może nasilać działania toksyczne.

Produkty lecznicze powodujące niedobór kwasu foliowego

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

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej takich jak omeprazol lub pantoprazol, może prowadzić do następujących interakcji:

- jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu prowadziło do wydłużenia czasu wydalania metotreksatu przez nerki;
- jednoczesne stosowanie z pantoprazolem spowalniało wydalanie nerkowe metabolitu 7-hydoksymetotreksatu; w jednym przypadku opisywano bóle i drżenie mięśni.

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.

Inne przeciwrheumatyczne produkty lecznicze

Na ogół nie należy spodziewać się zwiększenia toksyczności metotreksatu podczas skojarzonego stosowania produktu leczniczego Namaxir z innymi przeciwrheumatycznymi produktami leczniczymi (np. związki złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna).

Interakcje które mogą spowodować zmniejszenie stężenia metotreksatu:

Produkty zawierające kwas foliowy lub kwas folinowy

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

Napoje zawierające kofeinę lub teofilinę

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje zawierające kofeinę, czarna herbata), ponieważ działanie metotreksatu może być zmniejszone przez potencjalne interakcje między metotreksatem a metyloksantynami na poziomie receptorów adenylinowych.

Inne interakcje:

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 supresję metabolizmu bakterii.

Interakcje wpływające na stosowanie innych produktów leczniczych

Żywe szczepionki

Ze względu na możliwy wpływ na układ immunologiczny metotreksat może fałszować wyniki szczepień i testów (procedur immunologicznych oceniających reakcję immunologiczną). W czasie leczenia metotreksatem należy unikać jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Merkaptopuryna

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

Teofilina

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

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 toksyczny wpływ metotreksatu na rozmnażanie, szczególnie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat wywiera działanie teratogenne u człowieka; zgłaszano przypadki obumarcia, poronienia 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 Namaxir jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Dlatego 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 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

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

Należy poinformować pacjentów, aby zachowali ostrożność na początku leczenia produktem leczniczym Namaxir oraz unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane metotreksatu obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, zdarzenia zakrzepowozatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona.

Najczęściej (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utratę łaknienia i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, np. zwiększona aktywność AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększone stężenie bilirubiny. Innymi powszechnie (często) występującymi działaniami niepożądanymi są leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, bóle głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące kategorie 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 $< 1/1000$), 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 nieaktywnego 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”).

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, dezorientacja

Rzadko: zaburzenia nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zmęczenie, senność

Niezbyt często: zawroty głowy

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

Częstość nieznana: encefalopatia/leukoencefalopatia

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia wzroku

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, retinopatia

Zaburzenia serca

Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu, tamponada serca

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: niedociśnienie, 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 odkrztuszania, duszność i gorączka

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

Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka

Niezbyt często: owrzodzenia przewodu pokarmowego i krwawienie 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 testów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększone stężenie 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: reakcje nadwrażliwości na światło, utrata owłosienia, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka

Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny punkcikowate, 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

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza

Rzadko: złamanie przeciążeniowe

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe

Częstość nieznana: białkomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: gorączka, upośledzenie gojenia ran

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

Częstość nieznana: astenia, obrzęk, martwica w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Zazwyczaj podskórnie podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Zwykle obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne (takie jak uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, przebarwienia, 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, 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

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: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki immunosupresyjne; inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX03

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

Mechanizm działania

Metotreksat zalicza się do antagonistów kwasu foliowego, leków cytotoksycznych określanych jako leki antymetaboliczne. Jego 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 oraz 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 innym produktem immunomodulującym, takim jak azatiopryna (AZA) lub 6-merkaptopuryna (6-MP).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metotreksat wchłania się z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania niewielkich dawek ($7,5 \text{ mg/m}^2$ i 80 mg/m^2 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 wynosi niemal 100%.

Dystrybucja

Metotreksat wiąże się z białkami surowicy w około 50%. Po dystrybucji do tkanek, w wątrobie, nerkach i szczególnie w śledzionie przez wiele tygodni lub miesięcy może utrzymywać się wysokie stężenie leku (szczególnie w postaci poliglutaminianów). W przypadku stosowania niewielkich dawek minimalne ilości metotreksatu przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego. Końcowy okres półtrwania wynosi 6–7 godzin i wykazuje znaczną zmienność (3–17 godzin). U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk w opłucnej, wodobrzusze) okres półtrwania metotreksatu może być do 4 razy dłuższy.

Metabolizm

Około 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 jest wydalone z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku zaburzenia czynności nerek eliminacja metotreksatu ulega znacznemu opóźnieniu. Brak danych dotyczących zaburzeń eliminacji u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy, szczurów i psów obserwowano działanie toksyczne w postaci zmian w przewodzie pokarmowym, mielosupresji i hepatotoksyczności.

Potencjalna genotoksyczność i rakotwórczość

Badania długoterminowe u szczurów, myszy i chomików nie wykazały istnienia potencjalnego działania rakotwórczego metotreksatu. Metotreksat indukuje mutacje genów i chromosomów *in vitro* i *in vivo*. Istnieje podejrzenie działania genotoksycznego u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Działania teratogenne obserwowano u czterech gatunków (szczury, myszy, króliki, koty). U małych rebusów nie wystąpiły żadne wady rozwojowe porównywalne do obserwowanych u ludzi.

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 ustalenia 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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania

Ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml z bezbarwnego szkła typu I z tłokiem z gumy chlorobutyłowej i trzonem z polistyrenu, z zamocowaną igłą z systemem zabezpieczającym igłę (który chroni przed przypadkowym skałeczeniem igłą) lub bez systemu zabezpieczającego igłę.

Wielkości opakowań

Ampułko-strzykawki zawierające 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,50 ml (20 mg) lub 0,63 ml (25 mg) roztworu.

Namaxir 7.5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg

Opakowania zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki albo opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawek <z gazikami nasączonymi alkoholem>.

Namaxir 15 mg

Opakowania zawierające 1 lub 4 ampułko-strzykawki albo opakowania zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawek lub 6 (6 opakowań po 1) ampułko-strzykawek <z gazikami nasączonymi alkoholem>.

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 utylizacji produktu leczniczego musi być zgodny z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz z obowiązującymi przepisami lokalnymi. Pracownicy personelu medycznego będące w ciąży nie powinny przygotowywać ani podawać leku Namaxir.

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 lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

Instrukcja podania podskórnego

Najbardziej odpowiednie miejsca do wstrzyknięcia to:

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

1. Zdezynfekować obszar wokół wybranego miejsca podania (np. za pomocą załączonego gazika nasączonego alkoholem).
2. Ściągnąć ochronną plastikową nasadkę prostym ruchem.
3. Utworzyć fałd skóry, lekko uciskając obszar w miejscu podania.
4. Fałd skóry należy przytrzymać aż do chwili wyjęcia igły ze skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.
5. Aby uniknąć rozlania produktu podczas stosowania ampułko-strzykawki, nie należy usuwać pęcherzyka powietrza z ampułko-strzykawki przed wykonaniem zastrzyku.
6. Wkłuć igłę całkowicie w skórę pod kątem 90 stopni.
7. Wstrzykiwać płyn pod skórę, powoli naciskając tłok ampułko-strzykawki.
8. Wyjąć igłę ze skóry pod takim samym kątem 90 stopni. Jeśli ampułko-strzykawka posiada system bezpieczeństwa, podczas wyjmowania jej ze skóry należy trzymać palec na tłoku.
9. Ampułko-strzykawki z systemem zabezpieczającym igłę: aktywować system zabezpieczający poprzez silne naciśnięcie tłoka, zwracając przy tym uwagę, bo igła nie była skierowana w stronę pacjenta lub innych osób. Ochronna osłona automatycznie zakrywa igłę, wydając przy tym słyszalne kliknięcie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Namaxir, 7,5 mg: 22869

Namaxir, 10 mg: 22870

Namaxir, 15 mg: 22872

Namaxir, 20 mg: 22874

Namaxir, 25 mg: 22876

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.2015

Data wydania ostatniego pozwolenia: 24.09.2021

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

Grudzień 2024 r.