

accord**Methofil[®]**

Metotreksat

Methofil SD[®]

Metotreksat

STWORZONY Z POTRZEB PACJENTÓW

*KIEDY DROBNE
CODZIENNE
CZYNNOŚCI STAJĄ SIĘ TRUDNOŚCIAMI*

Skrócona Informacja o leku

Methofill, 50 mg/ml (metoteksat) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 1 ml roztworu zawiera 50 mg metoteksatu (w postaci metoteksatu disodowego). 1 ampułko-strzykawka zawiera odpowiednio: 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metoteksatu, 0,20 ml, roztworu zawiera 10 mg metoteksatu, 0,25 ml roztworu zawiera 12,5 mg metoteksatu, 0,30 ml, roztworu zawiera 15 mg metoteksatu, 0,35 ml roztworu zawiera 17,5 mg metoteksatu, 0,40 ml, roztworu zawiera 20 mg metoteksatu, 0,45 ml roztworu zawiera 22,5 mg metoteksatu, 0,50 ml, roztworu zawiera 25 mg metoteksatu, 0,55 ml roztworu zawiera 27,5 mg metoteksatu, 0,60 ml, roztworu zawiera 30 mg metoteksatu. Substancje pomocnicze o znanej działaniu: każda ampułko-strzykawka zawiera < 1 mmol sodu. **Wskazania do stosowania.** Lek Methofill jest wskazywany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, wielostawowego zapalenia płuc ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. juvenile idiopathic arthritis, JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne, ciężkiej, opornej na leczenie łuszczycy, prowadzącej do nieprawidłowości, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fototermoterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczycowa stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów, łagodnego do umiarkowanego postaci choroby Leśniowskiego-Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nieulegających typowym. **Dawkowanie i sposób podawania.** Methofill powinien być przepisywany tylko przez lekarzy, którzy zapoznali się z właściwościami produktu leczniczego i sposobem jego działania. Z zasady produkt leczniczy powinien być podawany przez personel medyczny. Jeśli jednak sytuacja kliniczna na to pozwala, w wybranych przypadkach lekarz prowadzi może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjencję. W takiej sytuacji lekarz zobowiązany jest do udzielenia pacjentowi szczegółowych instrukcji dotyczących zasad podawania produktu leczniczego. Methofill jest podawany tylko w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofill podawany jest tylko raz w tygodniu. Zależnie od wybranych okoliczności, należy wykonać 1, 2 lub 3 tygodniowe podania. Zależnie od rodzaju choroby, eliminacja metoteksatu jest zmniejszona u pacjentów z kumulacją pchniętów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucny, wodnorośl). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i wymagają zmniejszenia dawki lub, w niektórych przypadkach, przerwania podawania metoteksatu (patrz punkt 5.2.1.4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego). **Dawkowanie i pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.** Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metoteksatu raz w tygodniu, podawane podskórnie. Zależnie od indywidualnego nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji na produkt leczniczy, dawkę początkową można stopniowo zwiększać co tydzień o 2,5 mg. Jednak dawka większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 4–8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej. Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku produktu 16 lat z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Nie stosować leku u dzieci, u których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m². Jeśli wymagane jest podanie dawki mniejszej niż 7,5 mg należy zastosować inny produkt leczniczy. Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m² powierzchni ciała (pc) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta. Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do placówek reumatologicznych, specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4). **Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.** Maksymalna dawka tygodniowa. Liczbę dopuszczalną podanie próbny dawki 5–10 mg metoteksatu na tydzień przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta o cieni idiosyncrasyk ciężkiej nieopóźnionych. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metoteksatu raz w tygodniu, podanych podskórnymi. Dawkę należy zwiększać stopniowo, nie przekraczając maksymalnej tygodniowej dawki 25 mg metoteksatu. Dawka większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2–6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej. Dawka powinna być zwiększona w razie potrzeby, ale nie powinna ona przekraczać maksymalnej zalecanej dawki tygodniowej 25 mg/ml. W kilku wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być klinicznie uzasadnione, nie powinna jednak przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metoteksatu, ze względu na nasilone działanie toksyczne. Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Leczenie indukujące: 25 mg/tydzień podawane podskórnymi. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 8–12 tygodni. Leczenie podtrzymujące: 15 mg/tydzień podawane podskórnymi. Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania metoteksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w tej grupie pacjentów. **Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.** Methofill należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób: klirens kreatyniny >60 ml/min: 100% dawek należy do podania, klirens kreatyniny 30–59 ml/min: 50% dawek należy do podania, klirens kreatyniny <30 ml/min: nie stosować metoteksatu. Patrz punkt 4.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Metoteksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi zmianami lub przebiegami chorób wątroby, zwłaszcza alkoholowych. Stosowanie metoteksatu jest przeciwwskazane, jeśli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 μmol/l). Pheña lista przeciwwskazań, patrz punkt 4.3. Pacjent w podszewnym wieku. U pacjentów w podszewnym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem osłabienie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu folsowego. **Stosowanie u pacjentów z kumulacją pchniętów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucny, wodnorośl).** U pacjentów z kumulacją pchniętów w trzeciej przestrzeni okresy półtrwania metoteksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach odstawienie metoteksatu (patrz punkty 5.2.1.4.4). Czas trwania leczenia i sposób podawania. Ampułko-strzykawki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Należy wykrywać całą zawartość ampułko-strzykawki. Roztwór do wstrzykiwań Methofill należy podawać podskórnymi. Głównymi czas trwania leczenia określa lekarz. Instrukcje dotyczące podania podskórnego, patrz punkt 6.6. **Uwaga:** W przypadku zmiany drogi podania z doustnej na parenteralną może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmniejszoną biodostępność metoteksatu po podaniu doustnym. Można rozważyć suplementację kwasu folsowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężka niewydolność wątroby (patrz także punkt 4.2). Nadciśnienie tętna. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz także punkt 4.2.1.4.4). Występujące w wywiadzie choroby układu krwiotwórczego, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, malarzyczność lub stłota kliniczna niedokrwistość. Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenie wirusem HIV lub inne niedobory odporności. Owróżdzenie błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzonego zymna choroba zrzutowa. Ciężka, kamienie piersi (patrz także punkt 4.6). Jednoczesne szczepienie żywnymi szczepionkami. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy Methofill podaje się raz w tygodniu, a nie codziennie. Pacjenci poddawani leczeniu powinni pozostawać pod właściwym nadzorem, aby można było bezwzględnie wykluczyć i ocenić możliwe objawy działania toksycznego lub reakcji nieopóźnionych. Dlatego metoteksat powinien być podawany wyłącznie raz w tygodniu i raz w tygodniu. Wskazywać należy, że pacjent powinien być podany podskórnymi. Wiedzą i doświadczeniem obejmującym stosowanie cytostyków produkowanych lekcyjnie z grupy antymetabolitów. Ze względu na reakcję pchniętów lub nawet śmiertelnych działań toksycznych, pacjenci muszą być dokładnie poinformowani przez lekarza o ryzyku i zalecanych środkach bezpieczeństwa. Zalecana dawka, środki bezpieczeństwa. Przed rozpoczęciem leczenia metoteksatem lub ponownym jego zastosowaniem po okresie przerwy: Pheña morfologia krwi z rozmazem oraz ocena łączy płytek krwi, enzymy wątrobowe, bilirubina, albuminy w osoczu, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby. Podczas leczenia (co najmniej raz w miesiącu przed kolejnymi zmianami, a potem przynajmniej raz na trzy miesiące): Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego należy zawsze rozważyć konieczność zwiększenia stężenia wykonywanych badań kontrolnych: Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykrywania zmian na błonach śluzowych. Pheña morfologia krwi z rozmazem. Wywołane działaniem metoteksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie przyjmują inne leki o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. lefłunomid) wymagają ściślejszego monitorowania morfologii krwi i liczby płytek. Badania czynnościowe wątroby. Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zwiastujące uszkodzenia wątroby. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je natychmiast przerwać, jeśli przed rozpoczęciem lub podczas terapii stwierdzi się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby we krwi lub w materiale z biopsji. Zaburzenia takie powinny ustąpić w czasie dwóch tygodni; wtedy można ponownie rozpocząć leczenie, jednak decyzja o wznowieniu leczenia należy wyłącznie do lekarza. W chorobach reumatoidalnych nie udowodniono efektywności wykonywania biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metoteksatu. U pacjentów z łuszczycą konieczność wykonywania biopsji wątroby przed i podczas leczenia stanowi przedmiot dyskusji. Konieczne są dalsze badania, które pozwoliły ustalić, czy serię badania biochemiczne wątroby lub analiza propeptydu kolagenu typu I są wystarczającym narzędziem do wykrycia toksycznego działania na wątrobę. Ocenę taką należy zindywidualizować i uwzględnić różnice między pacjentami bez czynników ryzyka a pacjentami z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniejsze nadmierne spożycie alkoholu, utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, chorobą wątroby w wywiadzie, obciążeniu wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych chorób wątroby, cukrzycy,otyżości, wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o działaniu hepatotoksycznym oraz długotrwałe leczenie metoteksatem lub stosowanie dawek sumulowanych wynoszących co najmniej 1,5 g. Badanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: u 13%–20% pacjentów stwierdza się zmniejszenie, dwi- do trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Jeśli utrzymuje się wysoka aktywność enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki metoteksatu lub przerwanie leczenia. Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas leczenia metoteksatem nie należy stosować jednocześnie innych leków działających hepatotoksycznie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożycie alkoholu (patrz punkt 4.5.). U pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. lefłunomid) należy ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Dotyczy to również jednocześnie stosowania produktów leczniczych o toksycznym działaniu na szpik kostny. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu (patrz punkt 4.2.1.4.3). Metoteksat jest wydany głównie przez nerkę, dlatego w przypadku niewydolności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metoteksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Późniejsze zabiegi czynności nerek (np. u pacjentów w podszewnym wieku) mogą częstszego prowadzenia badań. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy jednocześnie z metoteksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które zaburzają jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą składować na drodze układu krwiotwórczego. Również odwołanie może zwiększyć działanie toksyczne metoteksatu. Ocena czynności układu oddechowego: Badanie pacjentów pod kątem możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc. Schorzenia płuc wymagają szybkiej diagnostyki i zapobiegania terapii metoteksatem. Objawy płuc (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie płuc, występujące podczas leczenia metoteksatem, mogą wskazywać na potencjalnie niebezpieczne zmiany w płucach i wymagać przerwania leczenia oraz dokładnego badania. Zgłaszano przypadki ostrego lub przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc, często współistniejącego z eozynofilią i czasami prowadzącego do zgonu. Typowe objawy choroby płuc wywołanej metoteksatem to: gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia oraz naciśnięcie zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu klinicznego należy wykryć zakażenie. Objawy te mogą wystąpić przy wszystkich dawkach. Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metoteksatu w leczeniu choroby reumatologicznej 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 z celu potwierdzenia rozpoznania. Ze względu na swoje działanie na układ odpornościowy metoteksat może zaburzać odporność na szczepienie i zaburzyć wyniki badań czynności wątroby we krwi lub w materiale z biopsji. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku obecności nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczulenia. Nie zaleca się szczepienia żywnymi szczepionkami w trakcie terapii metoteksatem. U pacjentów otrzymujących male dawki metoteksatu mogą ujmować się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku należy przerwać. Jeśli chłoniak nie wykazuje cech samostopnej regresji, konieczne jest wdrożenie chemioterapii. Stwierdzono, że równocześnie stosowanie antagonistów kwasu folsowego (np. trimetoprymu/ sulfametoksolu), może w rzadkich przypadkach powodować ostre pancytopenię megaloblastyczną. W trakcie leczenia metoteksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „z przyswajania”). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metoteksatem może nasilać zmiany łuszczycowe. U pacjentów z kumulacją pchniętów w trzeciej przestrzeni (wodnorośl, wysięk opłucny) wydalanie metoteksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub niedługo przerwanie stosowania metoteksatu. Przed rozpoczęciem leczenia metoteksatem należy opróżnić wysięk opłucny i wodnorośl (patrz punkt 5.2). **Biegunka i wrzodzące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej** mogą być skutkiem działania toksycznego, wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotoczności zapalenia i perforacji jelit, zagrożonej zgonu. Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas folsowy, kwas foliowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metoteksatu. Metoteksat należy stosować jedynie w ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej nieprawidłowości łuszczycy, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej. Zgłaszano przypadki wystąpienia efencalopatii/leukocelofalii u pacjentów onkologicznych, otrzymujących metoteksat; nie można tego wykluczyć u pacjentów przyjmujących metoteksat w innych wskazaniach. **Płodność i czynności rozrodcze.** Płodność. Informowano, że w czasie leczenia, w krótkich okresach po jego zaprzestaniu metoteksat powoduje oligospermie, zaburzenia mieszkawania i brak mieszków w łożu oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – w czasie ciąży, że objawy te występują po zakończeniu leczenia. Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości. U ludzi metoteksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko poronienia na rozrodność, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methofill należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli kobieta jest dojrzałą płodną, w czasie leczenia, a także po co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu powinna bezwzględnie stosować skuteczną antykoncepcję. Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn - patrz punkt 4.6. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Methofill i kobiet należy wykluczyć ciążę. Metoteksat powoduje działanie embriotoksyczne u ludzi, wywołuje poronienia i wady rozwojowe płodu. Metoteksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę, i może zmniejszać płodność. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy pouczyć pacjentów w wieku rozrodczym oraz ich partnerów o ryzyku niekorzystnego wpływu na rozrodność (patrz punkt 4.6). **Sód.** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza że jest praktycznie wolny od sodu. Dzieci. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). **Działania niepożądane.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych metoteksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerkowa, neurotoksyczność, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona. Najczęściej (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metoteksatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby tj. podwyższone poziomy ALT, AsAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombonia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owróżdzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd. Najistotniejsze działania niepożądane obejmują supesję

układu krwiotwórczego i zaburzenia ze strony układu pokarmowego. W opisie działań niepożądanych stosuje się następujące przedziały częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/100$), często ($\geq 1/100$ do $<1/100$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), niestwierdzono ($<1/10000$), niestwierdzono (nie można określić na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia oportunistyczne: Niezbyt często: zapalenie gardła. Rzadko: zakażenie (w tym re-aktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Zaburzenia: Opisano pojedyncze przypadki chłoniaków, które w wielu przypadkach uległy regresji po odstawieniu metotreksatu. W niedawno przeprowadzonym badaniu nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem metotreksatu a zwiększoną częstością występowania chłoniaków. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Rzadko: leukopenia, niedokrwistość, makiopłytkowość. Niezbyt często: pancytopenia. Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej). Opis wirusowych działań niepożądanych. Częstość niestwierdzona: ocyzoplina. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipomagnesiemia. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Niezbyt często: ujawnienie się cukrzycy. Zaburzenia psychiczne. Niezbyt często: depresja, splątanie. Rzadko: zmiany nastroju. Zaburzenia układu nerwowego. Częstość niestwierdzona: ból głowy, zmęczenie, niestwierdzono. Niezbyt często: zawroty głowy. Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parastesyje kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn opornowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie. Częstość niestwierdzona: encefalopatia/leukoencefalopatia. Zaburzenia oka. Rzadko: zaburzenia widzenia. Bardzo rzadko: retinopatia. Zaburzenia serca. Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca. Zaburzenia naczyniowe. Rzadko: hipotonia, incydenty zakażenia zatorowego. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Częstość niestwierdzona: zapalenie płuc, śródpięrszowe zapalenie płuc, wywołane przez Pneumocystis jirovecii, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucny. Częstość niestwierdzona: krwawienie z nosa, krwawienie przewlekające. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestwierdzono, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha. Rzadko: owrożdżenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka. Niezbyt często: owrożdżenie przewodu pokarmowego i krwawienie, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki. Rzadko: zapalenie dróg żółciowych. Krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre niedożycie okrężnicy. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny). Niezbyt często: marskość wątroby, zwłóknienie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w osoczu. Rzadko: ostre zapalenie wątroby. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Częstość niestwierdzona: ostry, umiarkowany, wysięk. Niezbyt często: nadrażnienie na światło, utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, owrożdżenie skóry, pólpaśce, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka. Zaburzenia wzroku i pigmentacji, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwi, uczuleniowe zapalenie naczyń krwionośnych. Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zakaźna, czynniki, telegiektażje. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Niezbyt często: ból stawów, ból mięśni, osteoporoza. Rzadko: złamania obciążeniowe. Częstość niestwierdzona: martwica kości szkieletu (w przebiegu zaburzenia limfoproliferacyjnych). Zaburzenia nerwów i dróg wzrokowych. Niezbyt często: zapalenie i owrożdżenie pęczera mózgowego, zaburzenie czynności nerwów, zaburzenia miokard. Rzadko: niewydolność nerwów, szpazm, bezczucie, zaburzenia elektrolitowe. Częstość niestwierdzona: błąkaczka. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Niezbyt często: zapalenie i owrożdżenie pochwy. Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upłaz. Zaburzenia ogólnego i stanu w miejscu podania leku. Zaburzenie gójenia ran. Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie (powstanie jalonego ropnia, lipodystrofia w miejscu zastosowania po podaniu domięśniowym lub podskórnym. Częstość niestwierdzona: astenia, martwica w miejscu wstrzyknięcia. 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. Podskórnie podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne (takie jak: uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, przebarwienia, świąd, silne swędzenie, ból) należące podczas leczenia. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.** ul. Tasmańska 7, 02-677 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 23519. Wydane przez Prezesa URP. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:** 03.11.2016. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 09.12.2021

Kategoria dostępności: Rp – produkt leczniczy wydawany na receptę. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. **Maksymalna dopłata ponoszona przez pacjenta:** Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,25 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,45 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,6 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,6 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,25 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkę, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,6 ml **Odpłatność Ryczałt:** 5,42 PLN; 5,51 PLN; 5,46 PLN; 5,41 PLN; 5,35 PLN; 5,00 PLN; 4,66 PLN; 4,33 PLN; 3,65 PLN; 3,79 PLN; 3,20 PLN; 3,20 PLN; 3,41 PLN; 4,27 PLN; 5,12 PLN; 3,20 PLN; 3,41 PLN; 5,12 PLN; 6,83 PLN; 8,53 PLN; 10,24 PLN **Urzędowa cena detaliczna:** 24,49 PLN; 32,00 PLN; 39,38 PLN; 46,75 PLN; 54,11 PLN; 61,19 PLN; 68,27 PLN; 75,36 PLN; 89,53 PLN; 89,67 PLN; 117,45 PLN; 171,91 PLN; 225,78 PLN; 279,09 PLN; 332,40 PLN; 371,91 PLN; 225,78 PLN; 332,40 PLN; 439,04 PLN; 545,68 PLN; 652,32 PLN

Methofill 50 (Metotreksat) 7,5 mg/ml, 12,5 mg/ml, 15 mg/ml, 17,5 mg/ml, 20 mg/ml, 22,5 mg/ml, 25 mg/ml, 27,5 mg/ml, 30 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 wstrzykiwacz z 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu, z 0,20 ml roztworu zawiera odpowiednio 10 mg, 0,25 ml roztworu zawiera 12,5 mg, z 0,30 ml roztworu zawiera 15 mg, z 0,35 ml roztworu zawiera 17,5 mg, z 0,40 ml roztworu zawiera 20 mg, z 0,45 ml roztworu zawiera 22,5 mg, z 0,50 ml roztworu zawiera 25 mg, z 0,55 ml roztworu zawiera 27,5 mg, z 0,60 ml roztworu zawiera 30 mg metotreksatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każdy wstrzykiwacz zawiera <1 mmol sodu. **Wskazania do stosowania.** Lek Methofill jest wskazywany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, wiodostawowych postaci ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (kan. juvenile idiopathic arthritis, JIA), leczenie niesteroidowymi lekami przeciwpalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne, ciężkie, oporne na leczenie lekoopierne, prowadzące do nieprawidłowości, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fototerapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka choroba stawowa (chłuszczyce zapalne stawów) u dorosłych pacjentów, łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Cohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących fenyliny. **Dawkowanie i sposób podawania.** Methofill powinien być przepisywany tylko przez lekarzy, którzy zapoznali się z właściwościami produktu leczniczego i sposobem jego dawkowania. Zasady podania leku powinny być podawane przez personel medyczny. Jeśli jednak sytuacja kliniczna na to pozwala, w wybranych przypadkach lekarz prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjenta. W takiej sytuacji lekarz zobowiązany jest do udzielenia pacjentowi szczególnych instrukcji dotyczących zasad podawania produktu leczniczego. Methofill jest podawany tylko raz w tygodniu. Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy Methofill podawany jest tylko raz w tygodniu. Zaleca się wybór określonego dnia w tygodniu, jako „dnia podawania leku”. Eliminacja metotreksatu jest zmniejszona u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucny, wodobrzusze). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i wymagają zmniejszenia dawki lub, w niektórych przypadkach, przerwania podawania metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 1.4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego). **Dawkowanie.** Dawkowanie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podawana podskórnie. Zależnie od indywidualnego nasilenia choroby, u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji na produkt leczniczy, dawkę początkową można stopniowo zwiększać co tydzień o 0,5 mg. Jednak dawka większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działań toksycznych, zwłaszcza hamowaniem czynności szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie można spodziewać się po upływie około 4–8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej. Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Nie stosować leku u dzieci, u których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m². Jeśli wymagane jest podanie dawki większej niż 7,5 mg należy zastosować inny produkt leczniczy. Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m² powierzchni ciała (pc) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m² pc. na tydzień. Jednak po zwiększeniu dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta. Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów należy zawsze kierować do placówek reumatologicznych, specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4). Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi postaciami chłuszczyki i chłuszczykowe zapalenia stawów. Zaleca się pozajętowe podanie próbnej dawki 5–10 mg metotreksatu na tydzień przed rozpoczęciem leczenia w celu oceny idiosyncrasyk reakcji niepożądanych. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz w tygodniu, podanych podskórnie. Dawkę należy zwiększać stopniowo, nie przekraczając maksymalnej tygodniowej dawki 25 mg metotreksatu. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą wiązać się ze znaczącym nasileniem działań toksycznych, zwłaszcza hamowania czynności szpiku kostnego. Odpowiedź na leczenie można spodziewać się po upływie około 2–6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego działania, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej. Dawka powinna być zwiększona w razie potrzeby, ale nie powinna ona przekraczać maksymalnej dawki dawki tygodniowej 25 mg. W kitów wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być klinicznie uzasadnione, nie powinna jednak ona przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metotreksatu, ze względu na nasilone działania toksyczne. Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Cohna. Leczenie indukcyjne: 25 mg/dzień podawane podskórnie. Odpowiedź na leczenie można spodziewać się po upływie około 8–12 tygodni. Leczenie podtrzymujące: 15 mg/dzień podawane podskórnie. Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Cohna w tej grupie pacjentów. Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności leku. Methofill należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób: klirens kreatyniny >60 ml/min: 100% dawki należy podać, klirens kreatyniny 30–59 ml/min: 50% dawki należy podać, klirens kreatyniny <30 ml/min: nie stosować metotreksatu. Patrz punkt 4.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (patrz w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebiegłymi chorobami wątroby, zwłaszcza alkoholowymi. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeżeli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 μmol/l). Pęcha 1stla przeciwwskazany, patrz punkt 4.3. Pacjenci w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku należy zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem osłabienie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów kwasu foliowego. Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucny, wodobrzusze). U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni organy półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach odstawienie metotreksatu (patrz punkt 5.2 i 1.4.4). Czas trwania leczenia i sposób podawania. Ampułko-strzykawki przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego zastosowania. Należy wykorzystać całą zawartość ampułko-strzykawki. Roztwór do wstrzykiwań Methofill należy podawać podskórnie. Głównymi czas trwania leczenia określa lekarz. Instrukcje dotyczące podawania podskórnego, patrz punkt 6.6. Uwaga: W przypadku zmiany drogi podania z dożylnej na peritonalną może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zmianę biodostępności metotreksatu po podaniu doustnym. Można rozważyć suplementację kwasu foliowego zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ciężka niewydolność wątroby (patrz także punkt 4.2). Nadużywanie alkoholu. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min, patrz punkt 4.2 i 4.4). Występowanie w wywiadzie choroby układu krwiotwórczego, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, makiopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość. Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenie wirusem HIV lub inne niedobory odporności. Owrożdżenie błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzona choroba wzrodozłoda. Gądzia i karmienie piersią (patrz także punkt 4.6). Jednocześnie szczerzenie żywymi szczepionkami. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy Methofill podawany jest raz w tygodniu, a nie codziennie. Pacjenci poddawani lekom powinni podawać pod widocznym nadzorem, aby można było bezwzględnie wykluczyć i ocenić możliwe objawy działania toksycznego lub reakcji niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy z wiedzą i doświadczeniem obejmującym stosowanie cytostatyków produktów leczniczych z grupy antymetabolitów. Ze względu na ryzyko ciężkich lub nawet śmiertelnych działań toksycznych, pacjenci muszą być dokładnie poinformowani przez lekarza o ryzyku i zalecanych środkach bezpieczeństwa. Zalecane badania i środki bezpieczeństwa. Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub ponownym jego zastosowaniem po okresie przerwy: Pęcha morfologia krwi z rozmazem oraz oceną białych płytek krwi, enzymów wątrobowych, bilirubiny, albuminy w osoczu, zdiagnozowanie infekcji klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć grzybicę i zapalenie wątroby. Podczas leczenia (co najmniej raz w miesiącu przez kolejnych sześć miesięcy, a potem przynajmniej raz na trzy miesiące): Podczas zwiększenia dawki produktu leczniczego należy zawsze rozważyć konieczność zwiększenia częstości wykonywania badań kontrolnych: Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych. Pęcha morfologia krwi z rozmazem. Wywołane działaniem metotreksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu poziomu bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia

i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie przyjmują inne leki o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. lefłunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek. Badania czynnościowe wątroby. Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zwiastujące uszkodzenia wątroby. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je natychmiast przerwać, jeśli przed rozpoczęciem lub podczas terapii stwierdzi się nieprawidłowe wyniki badań działających hepatotoksycznie. Zaburzenia takie powinny ustąpić w czasie dwóch tygodni; wtedy można ponownie podjąć leczenie, jednak decyzja o wznowieniu leczenia należy wyłącznie do lekarza. W chorobach reumatoidalnych nie udowodniono celowości wykonywania biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metotreksatu. U pacjentów z luszczą konieczność wykonywania biopsji wątroby przed i podczas leczenia stanowi przedmiot dyskusji. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą ustalić, czy seryjne badania biochemiczne wątroby lub analiza prosteptu kolagenu typu III są wystarczającym narzędziem do wykrycia toksycznego działania na wątrobę. Ocena taką należy zindywidualizować i uwzględnić różnice między pacjentami bez czynników ryzyka a pacjentami z takimi czynnikami ryzyka, jak wcześniej nadmierne spożycie alkoholu, urzędujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, choroba wątroby w wywiadzie, obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych chorób wątroby, cukrzyca, otyłość, wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o działaniu hepatotoksycznym oraz długotrwałe leczenie metotreksatem lub stosowanie dawek skumulowanych wynoszących co najmniej 1,5 g. Badanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy: u 13%–20% pacjentów stwierdza się przyjmając, dwu- do trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. Istniejącej jest wysoka aktywność enzymów wątrobowych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować jednocześnie innych leków działających hepatotoksycznie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożycie alkoholu (patrz punkt 4.5.). U pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. lefłunomid) należy ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Dotyczy to również jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o toksycznym działaniu na szpik kostny. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań ogólnej czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu (patrz punkt 4.2 i 4.3). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerkę, dlatego w przypadku niewydolności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Połączenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga szczególnego prowadzenia badań. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które zaburzają jego wydalenie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Różniel odwołanie może zwiększyć działanie toksyczne metotreksatu. Ocena czynności układu oddechowego: Badanie pacjentów pod kątem możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc. Schorzenia płuc wymagają ścisłej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płuc: zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel, objawy nieobjawiające suchym, występujące podczas leczenia metotreksatem może wskazywać na potencjalnie niebezpieczne zmiany w płucach i wymagać przerwania leczenia oraz dokładnego zbadania. Zgłaszano przypadki ostrego lub przewlekłego śródmiąższowego zapalenia płuc, często współistniejącego z eozynofilią i czasami prowadzącego do zgonu. Typowe objawy choroby płuc wywołanej metotreksatem to: gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia oraz nacięty zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu klinicznego należy wykazać zakażenie. Objawy te mogą wystąpić przy stosowaniu dawek. Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pecherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatycznych i w powikłaniach wskazaniach. Istnienie choroby może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pecherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania. Ze względu na swoje działanie na układ odpornościowy metotreksat może zaburzać odpór na zszepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku obecności nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uciążliwości. Nie zaleca się zszepienia żywnymi szczepionkami w trakcie terapii metotreksatem. U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawiać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samostanej regresji, konieczne jest wdrożenie chemioterapii. Stwierdzono, że równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprymu/ sulfameksolu), może w rzadkich przypadkach powodować ostre pancytopenię megaloblastyczną. W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „z przołowania”). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metotreksatem może nasilać zmiany łuszczycowe. U pacjentów z kumulacją pHynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzuze, wysięk opłucny) wydalenie metotreksatu ulega wydłużeniu. W tej grupie pacjentów konieczna jest ścisła obserwacja objawów toksyczności oraz zmniejszenie dawki lub niekiedy przerwanie stosowania metotreksatu. Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy opróżnić worek opłucny i wodobrzuze (patrz punkt 5.2). Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być skutkiem działania toksycznego, wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotoczego zapalenia i perforacji jelit, zagrożonej zgonem. Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas foliowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu. Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej nieprawidłowości leucocyty, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania krwi (lub) po konsultacji dermatologicznej. Zgłaszano przypadki zapalenia encefalopatii/leukoencefalopatii u pacjentów onkologicznych, otrzymujących metotreksat; nie można tego wykłuć u pacjentów przyjmujących metotreksat w innych wskazaniach. **Płodność i czynność rozrodcze.** Płodność. Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiący 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 u pacjentów w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methofol 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. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Methofol u kobiet należy wykłuć ciążę. Metotreksat powoduje działanie embriotoksyczne u ludzi, wywołuje poronienia i wady rozwojowe płodów. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę, i może zmniejszać płodność. Wydaje się, że powyższe działania niepożądane są odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jego zakończeniu kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Należy pouczyć pacjentów w wieku rozrodczym oraz ich partnerów o ryzyku niekorzystnego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 4.6). Sód. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza że jest praktycznie wolny od sodu. Dzieci. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). **Działania niepożądane.** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych metotreksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerwowa, neurotoksyczność, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona. Najczęstsze (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. zapalenie jamy ustnej, niestrawność, ból brzucha, nudności, utrata apetytu i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby Tj, podwyższony poziom AlAT, AsAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pecherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień, wysięk. 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 $< 1/100$), niezczęsto ($\geq 1/1000$ do $< 1/1000$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/10000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostarczonych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Niezbętnie często: zapalenie gardła. Rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Bardzo rzadko: Opisano pojedyncze przypadki chłoniaków, które w wielu przypadkach uległy regresji po odstawieniu metotreksatu. W niedawnym przeprowadzonym badaniu nie ustalono związku pomiędzy stosowaniem metotreksatu a zwiększoną częstością występowania chłoniaków. Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Często: leukopenia, niedokrwistość, maitopłytkowość. Niezbętnie 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 uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Niezbętnie często: ujawnienie się cukrzycy. Zaburzenia psychiczne. Niezbętnie często: depresja, splątanie. Rzadko: zmiany nastroju. Zaburzenia układu nerwowego. Często: ból głowy, zmęczenie, senność. Niezbętnie często: zawroty głowy. Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parastezje kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oporności, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie. Częstość nieznana: encefalopatia/leukoencefalopatia. Zaburzenia oka. Rzadko: zlamania obciążeniowe. Częstość nieznana: martwica kół szkieletu (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych). Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Rzadko: hipotonia, incydenty zakrzepowo-zatorowe. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pecherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość ciężkiego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka. Rzadko: zwłknięcie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis carinii, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucny. Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pecherzykowe. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha. Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka. Niezbętnie często: owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki. Rzadko: zapalenie dązięł. Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AsAT), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny). Niezbętnie często: marskość wątroby, zwłknięcie i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w osoczu. Rzadko: ostre zapalenie wątroby. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Często: osutka, rumień, wysięk. Niezbętnie często: nadrażnienia na światło, utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka. Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, uczulenie, zapalenie naczyń krwionośnych. Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórki (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostre zanokcica, czynnościowa, telangiectazja. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Niezbętnie często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza. Rzadko: zlamania obciążeniowe. Częstość nieznana: martwica kół szkieletu (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych). Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Rzadko: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia czynności. Rzadko: niewydolność nerek, szponaczka, bemoz, zaburzenia elektrolitowe. Częstość nieznana: białkomocz. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Niezbętnie często: zapalenie i owrzodzenie pochwy. Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Rzadko: zaburzenie gęstości ran. Częstość nieznana: astenia, martwica w miejscu wystawienia. 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. Podskóinie podawane dawki metotreksatu są miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne, miejscowe reakcje skórne (takie jak uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, przebarwienia, wysięk, silne swędzenie, ból) malejące podczas leczenia. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Ślomska 7, 02-677 Warszawa **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 7.5 mg: 24262, 10 mg: 24263, 12,5 mg: 24264, 15 mg: 24265, 17,5 mg: 24266, 20 mg: 24267, 22,5 mg: 24268, 25 mg: 24269, 27,5 mg: 24270, 30 mg: 24271. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia.** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.09.2017. Wydany przez Prezesa URPŁ. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego.** 09.12.2021. Pełna informacja w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kategoria dostępności: Rp – produkt leczniczy wydawany na receptę. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. **Maksymalna dopłata ponoszona przez pacjenta:** Methofol 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofol 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17,5 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofol 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofol 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofol 50, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 27,5 mg, 8 wstrzykiwaczy; **Opdatność Ryczałt:** 5,12 PLN; 5,97 PLN; 6,83 PLN; 8,53 PLN; 10,24 PLN **Urzędowa cena detaliczna:** 350,04 PLN; 343,81 PLN; 391,14 PLN; 485,80 PLN; 580,47 PLN