

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aldesta, 2,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 7,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 10 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 12,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 15 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 17,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 20 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 22,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 27,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Aldesta, 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Aldesta 2,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,33 ml zawiera 2,5 mg metotreksatu.
Aldesta 7,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,30 ml zawiera 7,5 mg metotreksatu.
Aldesta 10 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,40 ml zawiera 10 mg metotreksatu.
Aldesta 12,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,31 ml zawiera 12,5 mg metotreksatu.
Aldesta 15 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,38 ml zawiera 15 mg metotreksatu.
Aldesta 17,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,44 ml zawiera 17,5 mg metotreksatu.
Aldesta 20 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,50 ml zawiera 20 mg metotreksatu.
Aldesta 22,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,56 ml zawiera 22,5 mg metotreksatu.
Aldesta 25 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,63 ml zawiera 25 mg metotreksatu.
Aldesta 27,5 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,69 ml zawiera 27,5 mg metotreksatu.
Aldesta 30 mg: Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,75 ml zawiera 30 mg metotreksatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Klarowny, żółtawo-pomarańczowy roztwór niezawierający widocznych cząstek.

Osmolalność: 280 – 320 mOsm/kg

pH: 7,0 – 9,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aldesta jest wskazany w leczeniu następujących chorób:

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

- ciężka, oporna na leczenie łuszczyca, prowadząca do niepełnosprawności, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, terapia PUVA i retinoidy oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,
- choroba Leśniowskiego-Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryn.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ważne ostrzeżenie dotyczące dawkowania produktu Aldesta (metotreksat)

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna produkt Aldesta (metotreksat) **należy stosować wyłącznie raz na tydzień**. Błędy w dawkowaniu podczas stosowania produktu Aldesta (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 fachowy personel medyczny. Jeśli sytuacja kliniczna pozwala, lekarz prowadzący może w wybranych przypadkach zezwolić pacjentowi na samodzielne podskórne podawanie produktu leczniczego. W takich przypadkach obowiązkowe jest przekazanie pacjentowi przez lekarza szczegółowych instrukcji podawania produktu leczniczego. Jeśli pacjenci samodzielnie podają sobie metotreksat, należy nauczyć ich właściwej techniki wykonywania wstrzyknięć i przeszkolić w tym zakresie. Pierwsze wstrzyknięcie produktu leczniczego Aldesta należy wykonać pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

Produkt Aldesta jest podawany **raz na tydzień**.

Należy wyraźnie poinformować pacjenta, że produkt leczniczy podawany jest **raz na tydzień**. Zaleca się wybór jednego dnia w tygodniu, jako dnia, w którym wykonywane jest wstrzyknięcie. Wydalanie metotreksatu jest zmniejszone u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności, w niektórych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Rekomendowana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu **raz na tydzień**, podawana podskórnie. W zależności od nasilenia choroby u danego pacjenta oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można stopniowo zwiększać o 2,5 mg na tydzień. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg.

Podawanie dawek większych niż 20 mg na tydzień może wiązać się ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, szczególnie hamowaniem czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 4 – 8 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej możliwej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z wielostawowymi postaciami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Zalecana dawka wynosi 10-15 mg/m² powierzchni ciała **raz na tydzień**, podana podskórnie. W przypadkach opornych na leczenie dawkowanie można zwiększyć do 20 mg/m² powierzchni ciała **raz na tydzień**. Jednakże w przypadku zwiększenia dawki wskazane jest częstsze kontrolowanie stanu pacjenta.

Pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów zawsze należy kierować do poradni reumatologicznych specjalizujących się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów

Zaleca się, by na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podać pozajelitowo próbną dawkę metotreksatu, wynoszącą 5-10 mg, w celu oceny idiosynkratycznych działań niepożądanych. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu **raz na tydzień**, podawana podskórnie. Dawkę metotreksatu można stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać tygodniowej dawki 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z hamowaniem czynności szpiku kostnego.

Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna

- Leczenie początkowe:
25 mg na tydzień podawane podskórnie.
Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po około 8-12 tygodniach.
- Leczenie podtrzymujące:
15 mg na tydzień podawane podskórnie.

Z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, nie zaleca się stosowania produktu Aldesta w tej populacji.

Maksymalna dawka tygodniowa

Dawkę należy zwiększać w zależności od potrzeb, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki 25 mg. W wyjątkowych przypadkach większe dawki mogą być klinicznie uzasadnione, ale nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 30 mg, ponieważ wiąże się to ze znaczącym nasileniem działania toksycznego produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produkt Aldesta należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę należy modyfikować w następujący sposób:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka
≥ 60	100%
30 – 59	50%
< 30	Produktu Aldesta nie należy stosować

Patrz punkt 4.3

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z aktualnym lub wcześniejszym rozpoznaniem istotnej klinicznie choroby wątroby, szczególnie alkoholowej choroby wątroby. Jeśli wartość bilirubiny wynosi > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), metotreksat jest przeciwwskazany.

Pełna lista przeciwwskazań została przedstawiona w punkcie 4.3.

Pacjenci podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na związane z wiekiem, osłabienie czynności wątroby i nerek oraz zmniejszenie ogólnoustrojowych zasobów folianów.

Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze)
Okres półtrwania metotreksatu może ulec wydłużeniu do 4 razy u pacjentów z kumulacją płynu w trzeciej przestrzeni, dlatego w pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Produkt Aldesta, roztwór do wstrzykiwań należy podawać podskórnie. Całkowity czas trwania leczenia określa lekarz.

Dodatkowe instrukcje stosowania i inne sposoby postępowania z produktem przedstawiono w punkcie 6.6.

Uwaga:

W przypadku zmiany drogi podawania z doustnej na pozajelitową konieczne może być zmniejszenie dawki ze względu na zmienną biodostępność metotreksatu po podaniu doustnym.

Można rozważyć suplementację kwasu foliowego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Aldesta jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- nadużywania alkoholu,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min., patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4),
- wcześniej rozpoznanej dyskracji krwi, np. hipoplazji szpiku kostnego, leukopenii, małopłytkowości lub istotnej niedokrwistości,
- ciężkich, ostrych lub przewlekłych zakażeń, np. gruźlicy, HIV i innych zespołów niedoboru odporności,
- owrzodzeń jamy ustnej oraz rozpoznanej czynnej choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy,
- ciąży, karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- jednoczesnego szczepienia żywymi szczepionkami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy wyraźnie poinformować, że produkt leczniczy będzie podawany **raz na tydzień**, a nie codziennie. Pacjentów w trakcie trwania leczenia należy odpowiednio nadzorować, tak aby bez zbędnego opóźnienia możliwe było wykrycie i ocena potencjalnych efektów toksycznych lub działań niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany przez lekarza lub pod nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w stosowaniu leków antymetabolicznych. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich, a nawet śmiertelnych reakcji toksycznych, lekarz musi wyczerpująco poinformować pacjenta o ryzyku oraz zalecanych środkach ostrożności.

Zalecane badania i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia lub ponownym zastosowaniem metotreksatu:

Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym i oznaczeniem liczby płytek, badanie aktywności enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny, albuminy w surowicy, RTG klatki piersiowej oraz badania oceniające czynność nerek. Jeśli istnieją uzasadnione klinicznie podejrzenia to , należy wykluczyć gruźlicę i wirusowe zapalenie wątroby.

Podczas leczenia (co najmniej raz na miesiąc w pierwszych sześciu miesiącach, a następnie co trzy miesiące):

Również podczas zwiększania dawki produktu leczniczego należy rozważyć częstsze monitorowanie:

1. Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych.
2. Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym i oceną liczby płytek. Hamowanie układu krwiotwórczego spowodowane przez metotreksat może wystąpić nagle i przy stosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każdy znaczący spadek liczby białych krwinek lub płytek wskazuje na konieczność natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego i wdrożenie odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszystkie przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące zakażenie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze o toksycznym wpływie na układ krwiotwórczy (np. leflunomid) należy ściśle monitorować morfologię oraz liczbę płytek krwi.
3. Kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych: Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia toksycznego działania na wątrobę. Nie należy wdrażać leczenia lub należy je przerwać w przypadku nieprawidłowych wyników prób wątrobowych lub biopsji wątroby. Takie nieprawidłowości powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni, po upływie których lekarz zdecyduje o możliwości wznowienia leczenia. Nie ma danych dotyczących wykorzystania biopsji wątroby do monitorowania hepatotoksyczności we wskazaniach reumatologicznych.
W przypadku pacjentów z łuszczycą konieczność biopsji wątroby przed i w czasie leczenia budzi kontrowersje. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą stwierdzić, czy seryjnie wykonywane próby wątrobowe lub oznaczanie propeptydu kolagenu III są wystarczająco skuteczne do stwierdzenia działania hepatotoksycznego. Ocenę należy prowadzić przypadek po przypadku i różnicować pacjentów bez czynników ryzyka oraz pacjentów z czynnikami ryzyka, np. nadmiernym spożyciem alkoholu w wywiadzie, stałym podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych, chorobą wątroby w wywiadzie, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wrodzonej choroby wątroby, cukrzycą, otyłością oraz dodatnim wywiadem w kierunku ekspozycji na leki lub środki chemiczne o działaniu hepatotoksycznym oraz długotrwale leczonych metotreksatem lub eksponowanych na skumulowane dawki wynoszące 1,5 g lub więcej.

Kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy:

U 13–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- lub trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz. W przypadku utrzymującej się nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia.

Z powodu potencjalnie toksycznego wpływu na wątrobę podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować dodatkowych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym o *ile nie jest to bezwzględnie konieczne* oraz należy unikać spożywania alkoholu lub istotnie zmniejszyć jego spożycie (patrz punkt 4.5). Ścisłejsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych jest konieczne u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid). To samo należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu produktów leczniczych wywołujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomidu).

4. Czynność nerek należy monitorować za pomocą testów czynności nerek oraz badania ogólnego moczu (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego należy oczekiwać zwiększenia jego stężeń w surowicy w przypadku niewydolności nerek, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. U osób zagrożonych upośledzeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku), monitorowanie powinno być częstsze. Dotyczy to w szczególności jednoczesnego podawania produktów leczniczych, które wpływają na wydalanie metotreksatu, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub które mogą potencjalnie prowadzić do upośledzenia czynności krwiotwórczej. Odwodnienie może zaostrzać działanie toksyczne metotreksatu.

5. Ocena układu oddechowego: należy zachować szczególną ostrożność w przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności płuc oraz, jeśli to konieczne, przeprowadzić badania czynnościowe płuc.

Choroba płuc wymaga szybkiego rozpoznania i odstawienia metotreksatu. Objawy płucne (szczególnie suchy, nieproduktywny kaszel) lub nieswoiste zapalenie płuc, rozwijające się podczas leczenia metotreksatem mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany, wymagające przerwania leczenia i starannego zbadania pacjenta. Może wystąpić ostre lub przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc, często z towarzyszącą eozynofilią, a zgłaszano również przypadki zgonów. Pomimo zmienności klinicznej typowy pacjent z chorobą płuc wywołaną przez metotreksat ma gorączkę, kaszel, duszność, hipoksemię oraz nacieki w RTG klatki piersiowej; należy wykluczyć zakażenie. Takie powikłanie może wystąpić przy stosowaniu wszystkich dawek.

Ponadto, przy stosowaniu metotreksatu ze wskazań reumatologicznych oraz pochodnych zgłaszano krwotoki z pęcherzyków płucnych. Takie zdarzenia mogą być związane z zapaleniem naczyń lub chorobami współistniejącymi. Przy podejrzeniu krwotoku z pęcherzyków płucnych należy rozważyć szybkie przeprowadzenie badań, aby potwierdzić rozpoznanie.

6. Wskutek działania na układ odpornościowy metotreksat może upośledzać odpowiedź na szczepienia i wpływać na wyniki testów immunologicznych. Szczególną uwagę należy zachować w obecności nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpaśca, gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C), gdyż mogą one ulec aktywacji. Podczas leczenia metotreksatem nie należy wykonywać szczepień żywymi szczepionkami.

U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą rozwijać się chłoniaki złośliwe. Należy wówczas przerwać terapię. Jeśli nie dojdzie do spontanicznej regresji chłoniaka, konieczne jest wdrożenie leczenia cytostatycznego.

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie antagonistów folianów, np. trimetoprimu/sulfametoksazolu, w rzadkich przypadkach powodowało ostrą pancytopenię megaloblastyczną.

Zapalenie skóry indukowane promieniowaniem lub oparzenie słoneczne może pojawić się ponownie podczas leczenia metotreksatem (reakcja „z przywołania”). Zmiany łuszczykowe mogą ulec zaostrzeniu podczas naświetlania promieniami UV i jednoczesnym podawaniu metotreksatu.

Wydalanie metotreksatu jest zmniejszone u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy). Tacy pacjenci wymagają szczególnie starannego monitorowania objawów toksyczności i redukcji dawki lub w niektórych przypadkach odstawienia metotreksatu. Przed rozpoczęciem podawania metotreksatu należy ewakuować płyn z opłucnej i otrzewnej (wodobrzusze) (patrz punkt 5.2).

Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej to toksyczne powikłania, które wymagają przerwania leczenia, w przeciwnym razie może dojść do rozwoju krwotocznego zapalenia jelit i śmierci wskutek perforacji jelit.

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

W leczeniu łuszczycy stosowanie metotreksatu należy ograniczyć do ciężkiej, bardzo odpornej na leczenie, prowadzącej do inwalidztwa postaci choroby, która nie odpowiada na inne rodzaje leczenia, ale tylko wówczas, gdy rozpoznanie postawiono na podstawie biopsji i (lub) konsultacji dermatologicznej.

U pacjentów onkologicznych leczonych metotreksatem zgłaszano występowanie encefalopatii/leukoencefalopatii i nie można wykluczyć takiego powikłania przy stosowaniu metotreksatu ze wskazań nieonkologicznych.

Płodność i reprodukcja

Płodność

Informowano, że metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania oraz brak miesiączki u ludzi, podczas leczenia i krótko po jego odstawieniu oraz upośledza płodność poprzez wpływ na spermatogenezę i oogenezę w okresie podawania produktu leczniczego – efekty te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Działanie teratogenne – ryzyko zaburzeń rozrodczości

U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić ryzyko wpływu na rozrodczość, możliwość utraty ciąży i wystąpienia wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem produktu leczniczego Aldesta należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeśli leczona jest kobieta w wieku rozrodczym, powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po jej zakończeniu.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Sód

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

Dzieci

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 lat nie jest zalecane, gdyż nie ma wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol, hepatotoksyczne produkty lecznicze, hematotoksyczne produkty lecznicze

Prawdopodobieństwo że metotreksat wykaże działanie hepatotoksyczne rośnie przy regularnym spożywaniu alkoholu lub jednoczesnym stosowaniu innych produktów leczniczych o działaniu hepatotoksycznym (patrz punkt 4.4). Pacjenci przyjmujący jednocześnie inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid) powinni być objęci ścisłą obserwacją. To samo należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu produktów leczniczych wywołujących toksyczność hematologiczną (np. leflunomidu, azatiopryny, retinoidów, sulfasalazyny). Częstość występowania pancytopenii i hepatotoksyczności może się zwiększyć przy skojarzonym podawaniu leflunomidu z metotreksatem.

Skojarzone leczenie metotreksatem i retinoidami np. acytretyną lub etretynatem zwiększa ryzyko działań toksycznych na wątrobę.

Doustne antybiotyki

Doustne antybiotyki np. tetracykliny, chloramfenikol i niewchłaniające się antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe poprzez hamowanie namnażania flory jelitowej lub hamowanie aktywności metabolicznej bakterii.

Antybiotyki

Antybiotyki, np. penicyliny, glikopeptydy, sulfonamidy, cyprofloksacyna i cefalotyna mogą w poszczególnych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu powodując wzrost stężenia tego produktu leczniczego w surowicy oraz wystąpienie działań toksycznych w układzie pokarmowym i krwiotwórczym.

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. salicylany, leki hipoglikemizujące, diuretyki, sulfonamidy, pochodne difenylhydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol i kwas p-aminobenzoesowy, a także leki

przeciwzapalne o kwaśnym odczynie, które mogą prowadzić do zwiększonej toksyczności, podczas jednoczesnego stosowania.

Probenecyd, słabe kwasy organiczne, pirazole i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Probenecyd, słabe kwasy organiczne takie jak diuretyki pętlowe oraz pirazole (fenylobutazon) mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu i prowadzić do zwiększenia stężenia produktu leczniczego w surowicy, co prowadzi do toksycznego działania na układ krwiotwórczy. Istnieje także możliwość zwiększonej toksyczności, gdy kojarzone są małe dawki metotreksatu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów.

Produkty lecznicze o niekorzystnych działaniach na szpik kostny

W przypadku leczenia produktami leczniczymi, które mogą wywierać niekorzystny wpływ na szpik kostny (np. sulfonamidy, trimetoprim-sulfametoksazol, chloramfenikol, pirymetamina) należy zachować ostrożność w związku z możliwością znaczącego upośledzenia hematopoezy.

Produkty lecznicze, które powodują niedobór folianów

Jednoczesne podawanie produktów, które powodują niedobór folianów (np. sulfonamidów, trimetoprimu-sulfametoksazolu) może prowadzić do zwiększonej toksyczności metotreksatu. Zaleca się zatem szczególną ostrożność w przypadku niedoboru kwasu foliowego.

Produkty zawierające kwas foliowy lub kwas folinowy

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

Inne przeciwreumatyczne produkty lecznicze

Zasadniczo nie należy się spodziewać nasilenia efektów toksycznych metotreksatu, gdy produkt leczniczy Aldesta jest podawany jednocześnie z innymi przeciwreumatycznymi produktami leczniczymi (np. związkami złota, penicylamina, hydroksychlorochina, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna).

Sulfasalazyna

Wprawdzie leczenie skojarzone metotreksatem i sulfasalazyną może zwiększać skuteczność metotreksatu, ze względu na hamowanie syntezy kwasu foliowego pod wpływem sulfasalazyny i w ten sposób zwiększać ryzyko działań niepożądanych, jednak takie działania obserwowano jedynie w pojedynczych przypadkach w przebiegu kilku badań klinicznych.

Merkaptopuryna

Metotreksat zwiększa stężenie merkaptopuryny w osoczu. Skojarzenie metotreksatu i merkaptopuryny może zatem wymagać dostosowania dawki.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne podawanie inhibitorów pompy protonowej, np. omeprazolu lub pantoprazolu może prowadzić do następujących interakcji: jednoczesne podawanie metotreksatu i omeprazolu może prowadzić do wydłużenia wydalania metotreksatu przez nerki. Przy skojarzeniu z pantoprazolem zgłoszono w jednym przypadku bóle mięśni i dreszcze wskutek hamowania wydalania metabolitu 7-hydroksymetotreksatu.

Teofilina

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny; przy jednoczesnym stosowaniu z metotreksatem należy monitorować stężenie teofiliny.

Napoje zawierające kofeinę i teofilinę

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać nadmiernego spożycia napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawa, napoje gazowane zawierające kofeinę, czarna herbata).

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.

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). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad rozwojowych związanym ze stosowaniem metotreksatu oraz o konieczności wykluczenia ciąży za pomocą odpowiednich metod, np. testu ciążowego. W czasie leczenia testy ciążowe należy powtarzać, gdy jest to klinicznie konieczne (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 przenika do nasienia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że metotreksat jest genotoksyczny, zatem ryzyka genotoksycznego wpływu na komórki nasienia nie można całkowicie wykluczyć. Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad lub poronienia po ekspozycji ojca na małe dawki metotreksatu (mniejsze niż 30 mg na tydzień). Przy stosowaniu większych dawek nie ma wystarczających danych, aby oszacować ryzyko wad lub poronienia po ekspozycji ojca.

W ramach środków ostrożności seksualnie aktywnym mężczyznom oraz ich partnerkom zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia mężczyzny oraz przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia przyjmowania metotreksatu.

Mężczyzna nie powinien być dawcą nasienia w czasie przyjmowania metotreksatu i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Stosowanie metotreksatu w okresie ciąży we wskazaniach nieonkologicznych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia metotreksatem lub w ciągu sześciu miesięcy po jego zakończeniu, należy udzielić jej porad medycznych dotyczących ryzyka szkodliwego wpływu leczenia na dziecko i wykonywać badania ultrasonograficzne w celu potwierdzenia prawidłowego rozwoju płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ metotreksatu na rozrodczość, szczególnie w pierwszym tryestrze ciąży (patrz punkt 5.3). Wykazano, że metotreksat ma działanie teratogenne dla ludzi; notowano przypadki śmierci płodu, poronień i (lub) wad wrodzonych (np. dotyczących twarzoczaszki, sercowo-naczyniowych, dotyczących ośrodkowego układu nerwowego oraz 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 notowane u 42,5% kobiet w ciąży eksponowanych na małe dawki metotreksatu (mniejsze niż 30 mg na tydzień), w porównaniu ze wskaźnikiem 22,5% notowanym u pacjentek z analogicznym rozpoznaniem i leczonych innymi lekami niż metotreksat.
- Ciężkie wady wrodzone wystąpiły u 6,6% żywych urodzeń u kobiet narażonych na małe dawki metotreksatu (mniej niż 30 mg na tydzień) w ciąży, w porównaniu do około 4% żywych urodzeń u pacjentek z analogicznym rozpoznaniem i leczonych innymi lekami niż metotreksat.

Nie ma wystarczających danych, dotyczących narażenia w okresie ciąży na metotreksat w dawkach większych niż 30 mg na tydzień, ale przewiduje się wyższy wskaźnik poronień i wad wrodzonych.

Notowano przypadki prawidłowej ciąży, jeśli zaprzestano stosowania metotreksatu przed zapłodnieniem.

Karmienie piersią

Metotreksat przenika do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, metotreksat jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Dlatego przed i w czasie podawania metotreksatu należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę oraz może zmniejszać płodność. Informowano, że u ludzi metotreksat powoduje oligospermie, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki. Te działania są w większości przypadków odwracalne po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia mogą wystąpić objawy niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak zmęczenie i zawroty głowy. Produkt Aldesta wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość ciężkich działań niepożądanych metotreksatu obejmuje supresję szpiku kostnego, działania toksyczne na płuca, wątrobę, nerki, układ nerwowy, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wstrząs anafilaktyczny oraz zespół Stevens-Johnsona.

Najczęściej (bardzo często) obserwowane działania niepożądane metotreksatu obejmowały zaburzenia żołądka i jelit, np. zapalenie jamy ustnej, dyspepsję, bóle brzucha, nudności, utratę apetytu oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, np. zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, bóle głowy, uczucie zmęczenia, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień i świąd.

Lista działań niepożądanych

Najistotniejszym działaniem niepożądanym jest hamowanie układu krwiotwórczego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione według częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: Zapalenie gardła.

Rzadko: Zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek.

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

Bardzo rzadko: Chłoniak (patrz poniżej „opis wybranych działań niepożądanych”).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: Leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Niezbyt często: Pancytopenia.

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, ciężkie epizody depresji szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „opis wybranych działań niepożądanych”).

Częstość nieznana: Eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: Ujawnienie się cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: Depresja, splątanie.

Rzadko: Zmiany nastroju.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Bóle głowy, zmęczenie, senność.

Niezbyt często: Zawroty głowy.

Bardzo rzadko: Ból, osłabienie mięśniowe lub parestezje lub niedoczulica, zmiany smaku (smak metaliczny), drgawki, odczyn oponowy, ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, porażenie.

Częstość nieznana: Encefalopatia/leukoencefalopatia.

Zaburzenia oka:

Rzadko: Zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: Upośledzone widzenie, retinopatia.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Zapalenie osierdzia, wysięk w osierdziu, tamponada osierdzia.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: Spadek ciśnienia tętniczego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc, często związane z eozynofilią. Objawy wskazujące na potencjalnie ciężkie uszkodzenie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc) to: suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka.

Rzadko: Zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, 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, dyspepsja, nudności, spadek apetytu, bóle brzucha.

Często: Owrzodzenia jamy ustnej, biegunka.

Niezbyt często: Owrzodzenia żołądka i jelit z krwawieniem, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki.

Rzadko: Zapalenie dziąseł.

Bardzo rzadko: Krwioplucie, krwotok, toksyczne rozdęcie okrężnicy (megacolon).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4):

Bardzo często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowej i zwiększenie stężenia bilirubiny).

Niezbyt często: Marskość, zwłóknienie oraz zwyrodnienie tłuszczowe wątroby, spadek stężenia albumin w surowicy.

Rzadko: Ostre zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: Niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: Osutka, rumień, świąd.

Niezbyt często: Nadwrażliwość na światło, wypadanie włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, pólpaśiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka.

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

Bardzo rzadko: Zespół Stevens-Johnsona, toksyczno-rozpływna martwica naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazje.

Częstość nieznana: łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej:

Niezbyt często: Bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza.

Rzadko: Złamania z przeciążenia:

Częstość nieznana: Martwica kości żuchwy (wtórna do zaburzeń limfoproliferacyjnych).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia oddawania moczu.

Rzadko: Niewydolność nerek, oliguria, anuria (bezmocz), zaburzenia elektrolitowe.

Częstość nieznana: Białkomocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie pochwy.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Gorączka, upośledzenie gojenia ran.

Bardzo rzadko: Miejscowe uszkodzenie (tworzenie jałowego ropnia, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia po domięśniowym lub podskórnym podaniu leku.

Częstość nieznana: Osłabienie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk.

Opis wybranych działań niepożądanych:

Chłoniak/zaburzenia limfoproliferacyjne: Zgłaszano indywidualne przypadki chłoniaka i innych chorób limfoproliferacyjnych, które ustąpiły w wielu przypadkach po przerwaniu leczenia metotreksatem.

Wystąpienie i stopień ciężkości działań niepożądanych zależą od dawki i częstości podawania produktu leczniczego. Jednakże, ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić nawet przy mniejszych dawkach, dlatego konieczne jest regularne monitorowanie pacjentów w krótkich odstępach czasu.

Podskórne podanie metotreksatu jest miejscowo dobrze tolerowane. Obserwowano jedynie łagodne reakcje skórne (takie jak uczucie pieczenia, rumień, obrzęk, przebarwienia, świąd, włączając silny świąd, ból), ulegały one złagodzeniu podczas leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych reakcji 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) Produkty lecznicze podawane w przypadku przedawkowania

Folinian wapnia jest specyficznym antidotum neutralizującym toksyczne działania niepożądane metotreksatu.

W razie przypadkowego przedawkowania, należy w ciągu godziny podać dożylnie lub domięśniowo dawkę folinianu wapnia równoważną lub większą niż podana w nadmiarze dawka metotreksatu i leczenie kontynuować do momentu, gdy stężenie metotreksatu w surowicy spadnie 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. Nie wykazano, aby hemodializa lub dializa otrzewnowa poprawiały wydalanie metotreksatu. Donoszono o skutecznym usuwaniu metotreksatu z ustroju po zastosowaniu doraźnej, powtarzanej hemodializy z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Przeciwreumatyczny produkt leczniczy przeznaczony do leczenia przewlekłych zapalnych chorób reumatycznych oraz postaci wielostawowych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Produkt leczniczy immunomodulujący oraz przeciwzapalny przeznaczony do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Mechanizm działania:

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, należącym do leków cytotoksycznych nazywanych antymetabolitami. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianowej w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, przewlekłego zapalenia wielostawowego i choroby Leśniowskiego-Crohna zależy od działania przeciwzapalnego czy immunosupresyjnego i do jakiego stopnia do tego efektu przyczynia się indukowane przez metotreksat zwiększenie pozakomórkowego stężenia adenozyiny w miejscach objętych procesem zapalnym.

Międzynarodowe wytyczne kliniczne odnoszą się do metotreksatu jako produktu leczniczego drugiego wyboru u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy nie tolerują lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu za pomocą produktów immunomodulujących, takich jak azatiopryna (AZA) lub 6-merkaptopuryna (6-MP).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach z zastosowaniem metotreksatu w chorobie Leśniowskiego-Crohna w dawkach skumulowanych nie wykazały, aby profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego był odmienny od dotychczas znanego. Dlatego należy przedsięwziąć podobne środki ostrożności podczas stosowania metotreksatu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna jak w innych reumatycznych i niereumatycznych wskazaniach do stosowania tego produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 4.6).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie:

Po podaniu doustnym metotreksat jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. W przypadku podawania małych dawek (dawkowanie od 7,5 mg/m² do 80 mg/m² powierzchni ciała) średnia biodostępność wynosi około 70%, ale możliwe są istotne odchylenia międzyosobnicze i wewnątrzosobnicze (25-100%). Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 1-2 godzinach.

Biodostępność po iniekcji podskórnej, dożylniej i domięśniowej jest porównywalna i wynosi blisko 100%.

Dystrybucja:

Około 50% metotreksatu wiąże się białkami osocza. Po dystrybucji do tkanek duże stężenia produktu leczniczego w postaci poliglutaminianów stwierdza się szczególnie w wątrobie, nerkach i śledzionie; mogą one utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy. Przy podawaniu małych dawek metotreksat przenika w minimalnych ilościach do płynu mózgowo-rdzeniowego. Całkowity okres półtrwania wynosi średnio 6-7 godzin i wykazuje istotną zmienność (3-17 godzin). Okres półtrwania może się wydłużyć do 4 razy u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze).

Metabolizm:

Około 10% podanej dawki metotreksatu jest metabolizowane w wątrobie. Głównym metabolitem jest 7-hydroksymetotreksat.

Eliminacja:

Metotreksat jest wydalany przez nerki głównie w postaci niezmienionej, drogą przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania w kanalikach proksymalnych. Około 5-20% metotreksatu i 1-5% 7-hydroksymetotreksatu ulega wydaleniu z żółcią. Metotreksat jest w znacznych ilościach obecny w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalenie metotreksatu jest istotnie wydłużone. Nie wiadomo, jak na eliminację produktu leczniczego wpływają zaburzenia czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazują, że metotreksat upośledza płodność oraz wykazuje działania embrio- i fetotoksyczne oraz teratogenne. Metotreksat wykazuje działanie mutagenne *in vivo* i *in vitro*. Ponieważ nie prowadzono konwencjonalnych badań rakotwórczości, a dane z badań dotyczących przewlekłej toksyczności u gryzoni są niejednoznaczne, metotreksat zalicza się do związków niesklasyfikowanych w zakresie działania rakotwórczego u ludzi.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie badano zgodności z innymi produktami, dlatego nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania:

Ampułko-strzykawka z igłą iniekcyjną (s.c.) zaopatrzoną w osłonkę, o pojemności 1 ml z bezbarwnego szkła typu I z tłokiem składającym się z korka z gumy chlorobutyłowej oraz trzonka tłoka z PP. Całość w tekturowym pudełku. <Ampułko-strzykawki mogą być wyposażone w system zabezpieczający igłę, który zapobiega zakłuciu się igłą po ich użyciu.>

Wielkość opakowań:

Produkt Aldesta ampułko-strzykawki zawierające 0,33 ml (2,5 mg), 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,31 ml (12,5 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,44 ml (17,5 mg), 0,50 ml (20 mg), 0,56 ml (22,5 mg), 0,63 ml (25 mg), 0,69 ml (27,5 mg) lub 0,75 ml (30 mg) roztworu są dostępne w opakowaniach po 1 lub 4 sztuki <z wacikami nasączonymi alkoholem>.

Różne dawki ampułko-strzykawek są rozróżnione poprzez umieszczenie oznaczenia w różnych kolorach na tekturowym pudełku oraz etykiecie ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępowanie z produktem i jego utylizacja muszą być zgodne z zasadami postępowania z lekami cytotoksycznymi oraz z obowiązującymi przepisami. Kobiety z personelu medycznego będące w ciąży nie powinny mieć kontaktu i (lub) podawać produktu leczniczego Aldesta.

Należy unikać kontaktu metotreksatu ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu skażony obszar należy jak najszybciej przepłukać dużą ilością wody.

Tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

Instrukcja podawania podskórnego

Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to:

- górna powierzchnia ud,
- brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka.

1. Przemyć obszar wokół wybranego miejsca iniekcji <(np. za pomocą dołączonego wacika nasączonego alkoholem)>.
2. Zdjąć plastikową nakładkę ochronną.
3. Złapać fałd skóry poprzez delikatne ściśnięcie skóry w miejscu iniekcji.
4. Fałd powinien być ściśnięty do momentu wyjęcia igły ze skóry po iniekcji.
5. Aby nie dopuścić do strat produktu leczniczego przy stosowaniu ampułko-strzykawki, przed wstrzyknięciem nie należy usuwać pęcherzyków powietrza ze strzykawki.
6. Należy wprowadzić całą igłę do skóry pod kątem 90 stopni.
7. Wstrzyknąć płyn pod skórę poprzez powolne wciśnięcie tłoka do dna strzykawki.

8. Wyjąć strzykawkę ze skóry pod takim samym kątem 90 stopni. Jeśli strzykawka jest wyposażona w system bezpieczeństwa, przy wyjmowaniu strzykawki należy przytrzymać palcem trzon tłoka.
9. *Ampulko-strzykawki z systemem zabezpieczającym igłę:* Kierując igłą od siebie i w inną stronę niż pozostałe osoby, aktywuj system bezpieczeństwa, mocno naciskając tłok. Rękaw ochronny automatycznie pokryje igłę, a aktywacja osłony zostanie potwierdzona przez słyszalne „kliknięcie”.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Addenda Pharma S.r.l.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2,5 mg
7,5 mg
10 mg
12,5 mg
15 mg
17,5 mg
20 mg
22,5 mg
25 mg
27,5 mg
30 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZANIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO