Methofill SD (Metotreksat) 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, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. 1 wstrzykiwacz z: 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu, z 0,20 ml roztworu zawiera odpowiednio10 mg, z 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 < 1mmol sodu.. **Wskazania do stosowania.** Lek Methofill jest wskazany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, wielostawowych postaci 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 niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów, łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego - Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny. **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 prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjentkę. W takiej sytuacji lekarz zobowiązany jest do udzielenia pacjentowi szczegółowych 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 opłucnowy, 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 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 2,5 mg. Jednak dawki 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 poniżej 16 lat z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Nie stosować leku u dzieci, u których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m^2. Jeśli wymagane jest podanie dawki mniejszej niż 7,5 mg należy zastosować inny produkt leczniczy. Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m^2 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. Zaleca się pozajelitowe podanie próbnej dawki 5–10 mg metotreksatu na tydzień przed rozpoczęciem leczenia w celu oceny idiosynkratycznych 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 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. W kilku wyjątkowych przypadkach zastosowanie większej dawki może być klinicznie uzasadnione, nie powinna jednak ona przekraczać maksymalnej dawki tygodniowej 30 mg metotreksatu, ze względu na nasilone działanie toksyczne. Dawkowanie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna. Leczenie indukujące: 25 mg/tydzień podawane podskórnie.Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 8-12 tygodni. Leczenie podtrzymujące: 15 mg/tydzień podawane podskórnie. Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży nie zaleca się stosowania metotreksatu w leczeniu choroby Lesniowskiego - 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% dawki należnej do podania, klirens kreatyniny 30-59 ml/min: 50% dawki należnej do podania, klirens kreatyniny <30 ml/min: nie stosować metotreksatu. Patrz punkt 4.3. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Metotreksat należy stosować z dużą ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z ciężkimi czynnymi lub przebytymi chorobami wątroby, zwłaszcza poalkoholowymi. Stosowanie metotreksatu jest przeciwwskazane, jeżeli stężenie bilirubiny wynosi >5 mg/dl (85,5 µmol/l). Pełna lista przeciwwskazań, patrz punkt 4.3. Pacjenci w 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 kwasu foliowego. Stosowanie u pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wysięk opłucnowy, wodobrzusze). U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni okres półtrwania metotreksatu może wydłużyć się nawet 4-krotnie, dlatego konieczne może być zmniejszenie dawki lub w niektórych przypadkach odstawienie metotreksatu (patrz punkty 5.2 i 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. Całkowity 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 zmienną biodostępność 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 i 4.4). Nadużywanie alkoholu. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min, patrz także punkt 4.2 i 4.4). Występujące w wywiadzie choroby układu krwiotwórczego, takie jak hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość. Ciężkie, ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica, zakażenie wirusem HIV lub inne niedobory odporności. Owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzona czynna choroba wrzodowa. Ciąża i karmienie piersią (patrz także punkt 4.6). Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami. Specjalne 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 bezzwłocznie wykryć i ocenić możliwe objawy działania toksycznego lub reakcji niepożądanych. Dlatego metotreksat powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy z wiedzą i doświadczeniem obejmującymi stosowanie cytotoksycznych 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: Pełna morfologia krwi z rozmazem oraz ocena liczby płytek krwi, enzymy wątrobowe, bilirubina, albuminy w osoczu, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badania czynności nerek. Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby. Podczas leczenia (co najmniej raz w miesiącu przez kolejnych sześć miesięcy, a potem przynajmniej raz na trzy miesiące): Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego należy zawsze rozważyć konieczność zwiększenia częstości wykonywania badań kontrolnych: Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych. Pełna morfologia krwi z rozmazem. Wywołane działaniem metotreksatu 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. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek. Badania czynnościowe wątroby. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy jego przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby. Przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u 13–20% pacjentów. Trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminaz pozostaje w normie. Dlatego oprócz testów czynnościowych należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujący się wzrost aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątrobową w wywiadzie, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie, cukrzycę, otyłość i wcześniejszy kontakt z hepatotoksycznymi lekami lub substancjami chemicznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem. Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych. U pacjentów z cukrzycą insulinozależną należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach dochodziło do rozwoju marskości wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu (patrz punkt 4.2 i 4.3). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku niewydolności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego prowadzenia badań. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które zaburzają jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Również odwodnienie może zwiększać 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 szybkiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płucne (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie płuc, 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 nacieki zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu klinicznego należy wykluczyć zakażenie. Objawy te mogą wystąpić przy wszystkich dawkach. Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania. Ze względu na swoje działanie na układ odpornościowy metotreksat może zaburzać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku obecności nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (np. półpaśniec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynnienia. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami w trakcie terapii metotreksatem. U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawniać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest wdrożenie chemioterapii. Stwierdzono, że równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/ sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną. W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „z przywołania"). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metotreksatem może nasilać zmiany łuszczycowe. U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie 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 wysięki opłucnowe i wodobrzusze (patrz punkt 5.2).Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być skutkiem działania toksycznego, wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotocznego zapalenia i perforacji jelit, zagrożonej zgonem.Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu. Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczycy, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej. Zgłaszano przypadki wystąpienia encefalopatii/leukoencefalopatii u pacjentów onkologicznych, otrzymujących metotreksat; nie można tego wykluczyć u pacjentów przyjmujących metotreksat w innych wskazaniach. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych. **Płodność i czynności rozrodcze**. Płodność. Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki u ludzi oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości . U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methofill 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 Methofill u kobiet należy wykluczyć 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 nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia 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 t.j. podwyższony poziom AIAT, AspAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd. 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 (≥ 1/10), często (od ≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (od ≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Niezbyt często: zapalenie gardła Rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Bardzo rzadko: Opisywano 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. Często: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niezbyt często: pancytopenia. Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych"). Częstość nieznana: eozynofilia. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcje uczuleniowe, wstrząs anafilaktyczny, hipogammaglobulinemia. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Niezbyt często: upawnienie się cukrzycy. Zaburzenia psychiczne. Niezbyt często: depresja, splątanie. Rzadko: zmiany nastroju. Zaburzenia układu nerwowego. Często: ból głowy, zmęczenie, senność. Niezbyt często: zawroty głowy. Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub paresteze kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie. Częstość nieznana: encefalopata/ leukoencefalopatia. Zaburzenia oka. Rzadko: zaburzenia widzenia. Bardzo rzadko: retinopatia. Zaburzenia serca. Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca. Zaburzenia naczyniowe. Rzadko: hipotonia, incydenty zakrzepowo-zatorowe. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość ciężkiego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka. Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy. Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha. Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka. Niezbyt często: owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki. Rzadko: zapalenie dziąseł. Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT, 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. Często: osutka, rumień, świąd. Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka. Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wyboczyny, podbiegnięcia krwawe, uczuleniowe zapalenie naczyń krwionośnych. Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanokcica, czyrzacność, teleangiektazje. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza. Rzadko: złamania obciążeniowe. Częstość nieznana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych). Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji. Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe. Częstość nieznana: białkomocz. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy. Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Rzadko: zaburzenie gojenia ran. Częstość nieznana: 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) malejące podczas leczenia. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.** Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; ul. Taśmowa 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 URPL. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego** 06.05.2022. Pełna informacja w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kategoria dostępności: Rp – produkt leczniczy wydawany na receptę. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. **Maksymalna dopłata ponoszona przez pacjenta**: Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg,8 wstrzykiwaczy; Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg, 8 wstrzykiwaczy; Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we PLN; wstrzykiwaczu, 30 mg, 8 wstrzykiwaczy. **Odpłatność 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.

Methofill, 50 mg/ml, (metotreksat) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 ml roztworu zawiera 50 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego). 1 ampułko-strzykawka zawiera odpowiednio: 0,15 ml roztworu zawiera 7,5 mg metotreksatu, 0,20 ml, roztworu zawiera 10 mg metotreksatu, 0,25 ml roztworu zawiera 12,5 mg metotreksatu, 0,30 ml, roztworu zawiera 15 mg metotreksatu, 0,35 ml roztworu zawiera 17,5 mg metotreksatu, 0,40 ml, roztworu zawiera 20 mg metotreksatu, 0,45 ml roztworu zawiera 22,5 mg metotreksatu, 0,50 ml, roztworu zawiera 25 mg metotreksatu, 0,55 ml roztworu zawiera 27,5 mg metotreksatu, 0,60 ml, roztworu zawiera 30 mg metotreksatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda ampułko- strzykawka zawiera <1 mmol sodu. **Wskazania do stosowania.** Lek Methofill jest wskazany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, wielostawowych postaci 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 niesprawności, w której nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) czy retinoidy oraz ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów) u dorosłych pacjentów, łagodnej do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami u dorosłych pacjentów opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny. **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 prowadzący może zdecydować o samodzielnym, podskórnym stosowaniu produktu leczniczego przez pacjenta lub pacjentkę. W takiej sytuacji lekarz zobowiązany jest do udzielenia pacjentowi szczegółowych 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 opłucnowy, 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 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego). 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 2,5 mg. Jednak dawki 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 poniżej 16 lat z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Nie stosować leku u dzieci, u których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m^2. Jeśli wymagane jest podanie dawki mniejszej niż 7,5 mg należy zastosować inny produkt leczniczy. Zalecana dawka wynosi 10–15 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.) na tydzień. W przypadkach opornych na leczenie dawkę tygodniową można zwiększyć do 20 mg/m^2 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. Zaleca się pozajelitowe podanie próbnej dawki 5–10 mg metotreksatu na tydzień przed rozpoczęciem leczenia w celu oceny idiosynkratycznych reakcji niepożądanych. Zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg metotreksatu raz w tygodniu, podanych podskórnie. Dawkę należy z

jmniej raz w miesiącu przez kolejnych sześć miesięcy, a potem przynajmniej raz na trzy miesiące): Podczas zwiększania dawki produktu leczniczego należy zawsze rozważyć konieczność zwiększenia częstości wykonywania badań kontrolnych: Badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych. Pełna morfologia krwi z rozmazem. Wywołane działaniem metotreksatu 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. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek. Badania czynnościowe wątroby. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy jego przerwać, jeśli występują utrzymujące się lub istotne nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, innych nieinwazyjnych badaniach zwłóknienia wątroby lub w biopsji wątroby. Przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz do dwu- lub trzykrotnej wartości górnej granicy normy zgłaszano u 13-20% pacjentów. Trwałe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zmniejszenie stężenia albumin w surowicy może wskazywać na ciężką hepatotoksyczność. W przypadku utrzymującego się wzrostu aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Zmiany histologiczne, zwłóknienie i rzadziej marskość wątroby mogą nie być poprzedzone nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. Istnieją przypadki marskości wątroby, w których aktywność transaminaz pozostaje w normie. Dlatego oprócz testów czynnościowych należy rozważyć nieinwazyjne metody diagnostyczne monitorowania stanu wątroby. Biopsję wątroby należy rozpatrywać indywidualnie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, wywiad chorobowy i ryzyko związane z biopsją. Czynniki ryzyka hepatotoksyczności obejmują wcześniejsze nadmierne spożywanie alkoholu, utrzymujący się wzrost aktywności enzymów wątrobowych, chorobę wątroby w wywiadzie, dziedziczne zaburzenia wątroby w wywiadzie, cukrzycę, otyłość i wcześniejszy kontakt z hepatotoksycznymi lekami lub substancjami chemicznymi oraz długotrwałe leczenie metotreksatem. Podczas leczenia metotreksatem nie należy podawać innych hepatotoksycznych produktów leczniczych, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.3 i 4.5). U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne hepatotoksyczne produkty lecznicze należy ściśle monitorować aktywność enzymów wątrobowych. U pacjentów z cukrzycą insulinozależną należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ podczas leczenia metotreksatem w pojedynczych przypadkach dochodziło do rozwoju marskości wątroby bez zwiększenia aktywności aminotransferaz. Czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu (patrz punkt 4.2 i 4.3). Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku niewydolności tego narządu można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego prowadzenia badań. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które zaburzają jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Również odwodnienie może zwiększać 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 szybkiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płucne (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie płuc, 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 nacieki zapalne w badaniu RTG płuc. Mimo odmiennego obrazu klinicznego należy wykluczyć zakażenie. Objawy te mogą wystąpić przy wszystkich dawkach. Dodatkowo zgłaszano przypadki krwawienia pęcherzykowego podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach. To zdarzenie może być również związane z zapaleniem naczyń krwionośnych oraz innymi współistniejącymi chorobami. Jeśli podejrzewa się krwawienie pęcherzykowe, należy rozważyć niezwłoczne przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu potwierdzenia rozpoznania. Ze względu na swoje działanie na układ odpornościowy metotreksat może zaburzać odpowiedź na szczepienie 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 uczynnienia. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami w trakcie terapii metotreksatem. U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu mogą ujawniać się chłoniaki złośliwe. W takim przypadku leczenie należy przerwać. Jeżeli chłoniak nie wykazuje cech samoistnej regresji, konieczne jest wdrożenie chemioterapii. Stwierdzono, że równoczesne stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. trymetoprym/ sulfametoksazol), może w rzadkich przypadkach powodować ostrą pancytopenię megaloblastyczną. W trakcie leczenia metotreksatem może uaktywnić się zapalenie skóry wywołane promieniowaniem i oparzenia słoneczne (reakcja „z przywołania"). Ekspozycja na promieniowanie UV podczas leczenia metotreksatem może nasilać zmiany łuszczycowe. U pacjentów z kumulacją płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, wysięk opłucnowy) wydalanie 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 wysięki opłucnowe i wodobrzusze (patrz punkt 5.2).Biegunka i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej mogą być skutkiem działania toksycznego, wymagającego przerwania leczenia z uwagi na ryzyko krwotocznego zapalenia i perforacji jelit, zagrożonej zgonem.Preparaty witaminowe lub inne produkty zawierające kwas foliowy, kwas folinowy i ich pochodne mogą zmniejszać skuteczność metotreksatu. Metotreksat należy stosować jedynie w ciężkiej, opornej na leczenie, powodującej niesprawność łuszczycy, nie odpowiadającej na inne metody leczenia, wyłącznie po potwierdzeniu rozpoznania na podstawie badania wycinka i (lub) po konsultacji dermatologicznej. Zgłaszano przypadki wystąpienia encefalopatii/leukoencefalopatii u pacjentów onkologicznych, otrzymujących metotreksat; nie można tego wykluczyć u pacjentów przyjmujących metotreksat w innych wskazaniach. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). Przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) odnotowano u pacjentów przyjmujących metotreksat, głównie w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być śmiertelna i należy ją brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją z nowym początkiem lub nasileniem objawów neurologicznych. Płodność i czynności rozrodcze. Płodność. Informowano, że w czasie leczenia i przez krótki okres po jego zaprzestaniu metotreksat powoduje oligospermię, zaburzenia miesiączkowania i brak miesiączki u ludzi oraz powoduje zaburzenia płodności, wpływając w okresie podawania na spermatogenezę i oogenezę – wydaje się, że objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Działanie teratogenne - ryzyko zaburzeń rozrodczości. U ludzi metotreksat jest embriotoksyczny, powoduje poronienia i wady rozwojowe płodu. Z tego względu z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić możliwe ryzyko wpływu na rozrodczość, utraty ciąży i wad wrodzonych (patrz punkt 4.6). Przed zastosowaniem leku Methofill 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 Methofill u kobiet należy wykluczyć 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 najcięższych działań niepożądanych metotreksatu należą: zahamowanie czynności szpiku kostnego, toksyczność płucna, hepatotoksyczność, toksyczność nerkowa, neurotoksyczność, zdarzenia 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 t.j. podwyższony poziom AIAT, AspAT, bilirubina, fosfataza alkaliczna. Inne często występujące działania niepożądane to leukopenia, niedokrwistość, trombopenia, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych / zapalenie płuc często związane z eozynofilią, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, wysypka, rumień i świąd. 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 (≥ 1/10), często (od ≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (od ≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Niezbyt często: zapalenie gardła Rzadko: zakażenie (w tym reaktywacja nieaktywnego przewlekłego zakażenia), posocznica, zapalenie spojówek. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Bardzo rzadko: Opisywano 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. Często: leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niezbyt często: pancytopenia. Bardzo rzadko: agranulocytoza, silne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia limfoproliferacyjne (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych"). Częstość nieznana: eozynofilia. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcje uczuleniowe, 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: ból głowy, zmęczenie, senność. Niezbyt często: zawroty głowy. Bardzo rzadko: ból, osłabienie mięśni lub parestezje kończyn, zmiany w odczuwaniu smaku (metaliczny posmak), drgawki, odczyn oponowy, ostre aseptyczne zapalenie opon mózgowych, porażenie. Częstość nieznana: encefalopatia/ leukoencefalopatia. Zaburzenia oka. Rzadko: zaburzenia widzenia. Bardzo rzadko: retinopatia. Zaburzenia serca. Rzadko: zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada serca. Zaburzenia naczyniowe. Rzadko: hipotonia, incydenty zakrzepowo-zatorowe. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Często: zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią. Objawy wskazujące na możliwość ciężkiego uszkodzenia płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc): suchy, nieproduktywny kaszel, duszność i gorączka. Rzadko: zwłóknienie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, duszność i astma oskrzelowa, wysięk opłucnowy. Częstość nieznana: krwawienie z nosa, krwawienie pęcherzykowe. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha. Często: owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka. Niezbyt często: owrzodzenie przewodu pokarmowego i krwawienie, zapalenie jelit, wymioty, zapalenie trzustki. Rzadko: zapalenie dziąseł. Bardzo rzadko: krwawe wymioty, krwawa biegunka, ostre rozdęcie okrężnicy. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). Bardzo często: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT, 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. Często: osutka, rumień, świąd. Niezbyt często: nadwrażliwość na światło, utrata włosów, wzrost guzków reumatoidalnych, owrzodzenie skóry, półpasiec, zapalenie naczyń, opryszczkowe wykwity skórne, pokrzywka. Rzadko: wzmożona pigmentacja, trądzik, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, uczuleniowe zapalenie naczyń krwionośnych. Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, ostra zanokcica, czyrzaczność, teleangiektazje. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza. Rzadko: złamania obciążeniowe. Częstość nieznana: martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych). Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego, zaburzenie czynności nerek, zaburzenia mikcji. Rzadko: niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, zaburzenia elektrolitowe. Częstość nieznana: białkomocz. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Niezbyt często: zapalenie i owrzodzenie pochwy. Bardzo rzadko: zmniejszenie libido, impotencja, ginekomastia, oligospermia, zaburzenia miesiączkowania, upławy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Rzadko: zaburzenie gojenia ran. Bardzo rzadko: miejscowe uszkodzenie (powstanie jałowego ropnia, lipodystrofia) w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym lub podskórnym. Częstość nieznana: 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) malejące podczas leczenia. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; ul. Taśmowa 7; 02-677 Warszawa. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 23519. Wydane przez Prezesa URPL. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:** 03.11.2016. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 06.05.2022

Kategoria dostępności: Rp – produkt leczniczy wydawany na receptę. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. **Maksymalna dopłata ponoszona przez pacjenta:** Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,25 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz.po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,35 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,45 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp.-strz. po 0,6 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 4 amp.-strz. po 0,6 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,15 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,2 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,3 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,4 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 8 amp.-strz. po 0,5 ml; Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 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; 171,91 PLN; 225,78 PLN; 332,40 PLN; 439,04 PLN; 545,68 PLN; 652,32 PLN.