

VI.1. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Namaxir przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Reumatoidalne zapalenie stawów

Roczne występowanie reumatoidalnego zapalenia stawów na świecie wynosi około 3 przypadki na 10 000 osób, a częstość występowania wynosi około 1%, zwiększając się z wiekiem i osiągając największą wartość u osób w wieku od 35 do 50 lat.

Krewni pierwszego stopnia osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów obarczeni są 2–3-krotnie wyższym ryzykiem zapadnięcia na tę chorobę.

Reumatoidalne zapalenie stawów występuje we wszystkich populacjach, choć w niektórych grupach jest częstsze (np. 5–6% w niektórych grupach Indian Ameryki Północnej), a w niektórych dużo rzadsze (np. u osób rasy czarnej zamieszkujących na Karaibach).

Reumatoidalne zapalenie stawów występuje około 3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, jednak ta różnica zmniejsza się w starszych grupach wiekowych.

Główną przyczyną zwiększonej umieralności u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest choroba sercowo-naczyniowa, a dalszymi przyczynami są zakażenie, choroba płuc oraz nowotwory. Wyniki badań sugerują, że kontrola zakażeń może zmniejszyć umieralność.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Na świecie młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (najczęstsza postać zapalenia stawów u dzieci) wydaje się występować częściej w pewnych populacjach (np. plemionach autochtonicznych) z tak odmiennych rejonów jak Kolumbia Brytyjska i Norwegia. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji wykazano, że młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w tym kraju występuje z podobną częstością jak w Minnesocie, wynoszącą około 85 przypadków na 100 000 osób, z zapadalnością wynoszącą 11 przypadków na 100 000.

Choć młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów definiuje się jako zapalenie stawów występujące przed ukończeniem 16. roku życia, wiek pacjentów w czasie ujawnienia się choroby jest często dużo niższy, z najwyższą częstością u dzieci w wieku od 1 roku do 3 lat.

Umieralność związana z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów jest trudna do określenia ilościowego, jednak szacuje się, że wynosi ona poniżej 1% w Europie i poniżej 0,5% w Ameryce Północnej.

Łuszczyca

Ogółem około 2–3% światowej populacji cierpi na łuszczycę (przewlekłą chorobę skóry o podłożu immunologicznym, która może również obejmować stawy).

Łuszczyca może wystąpić u pacjentów w dowolnym wieku. Około 10–15% nowych przypadków rozpoznawanych jest u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Średni wiek wystąpienia choroby to 28 lat.

Łuszczyca wydaje się występować nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn, jednak w przypadku

mężczyzn prawdopodobnie częściej rozwija się choroba oczu.

Zachorowalność na łuszczycę zależy od klimatu i genetycznego dziedzictwa danej populacji. Występuje rzadziej w klimacie tropikalnym i u osób o ciemnym kolorze skóry. Występowanie łuszczycy u Afroamerykanów wynosi 1,3% w porównaniu z 2,5% u osób rasy białej.

Łuszczycyca o łagodnym nasileniu wydaje się nie prowadzić do zwiększonego ryzyka zgonu. Jednak mężczyźni z łuszczycą umierali 3,5 roku wcześniej w porównaniu z mężczyznami nieobciążonymi tą chorobą. Kobiety z ciężką łuszczycą umierały 4,4 roku wcześniej w porównaniu z kobietami bez tej choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Ogólna częstość występowania choroby Leśniowskiego-Crohna (zapalnej choroby jelita, która może dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej do odbytu) w Europie wynosi około 5,6 na 100 000 mieszkańców.

W większości przypadków choroba Leśniowskiego-Crohna rozpoczyna się przed 30. rokiem życia, a u około 20–30% wszystkich pacjentów choroba ta rozpoznawana jest przed ukończeniem 20 lat.

Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje 1,1–1,8 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje częściej u pacjentów rasy białej niż rasy czarnej i jest rzadka u dzieci rasy żółtej lub latynoskich.

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekła zapalna choroba o powolnym przebiegu. Właściwie podjęte leczenie farmakologiczne i chirurgiczne umożliwiła pacjentom utrzymanie znośnej jakości życia z ogólnym dobrym rokowaniem i niezwykle niskim ryzykiem zgonu.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniu z udziałem 189 pacjentów porównano placebo (substancję bez działania leczniczego) z metotreksatem. Po 18-tygodniowym leczeniu, u pacjentów przyjmujących metotreksat w porównaniu z grupą placebo, odnotowano znaczną poprawę w zakresie bólu/tkliwości stawów oraz liczby obrzmiałych stawów, guzków reumatoidalnych oraz oceny aktywności choroby przez pacjenta i lekarza. Metotreksat wydaje się skuteczny w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak wymaga ścisłego monitorowania w kierunku wystąpienia toksyczności.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W badaniu z udziałem 521 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stosowano standardową dawkę metotreksatu, po trwającym 6 miesięcy leczeniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie wszystkich parametrów, zwłaszcza fizycznych. Podobną poprawę zaobserwowano u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na standardową dawkę metotreksatu i którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej większą dawkę leku.

Łuszczycyca

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 45 pacjentów metotreksat zastosowano w leczeniu ciężkiej

postaci łuszczycy zwykłej. Średni czas leczenia metotreksatem wyniósł 15 tygodni (od 4 do 27 tygodni). Średni procent powierzchni ciała zajętej łuszczycą wynosił 72 procent przed leczeniem i jedynie 4 procent po zakończeniu leczenia. Co ważniejsze, u 21 pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych..

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W badaniu z udziałem pacjentów z przewlekłą czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których uzyskano remisję po trwającym od 16 do 24 tygodni leczeniu z zastosowaniem dawki 25 mg metotreksatu podawanego domięśniowo raz w tygodniu, pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej metotreksat w dawce 15 mg domięśniowo raz w tygodniu lub placebo (substancję bez działania leczniczego) przez 40 tygodni. Metotreksat otrzymywało 40 pacjentów, placebo — 36. Po upływie 40 tygodni u 26 pacjentów (65%) w grupie przyjmującej metotreksat odnotowano remisję, w porównaniu z 14 (39%) pacjentami w grupie placebo.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych zidentyfikowano niedostateczną wiedzę w zakresie skuteczności metotreksatu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczność związana z błędym podaniem/ dawkowaniem leku	Metotreksat w dawce 7,5 mg/ml, 25 mg/ml i 40 mg/ml powinien być wstrzykiwany raz w tygodniu. Zaleca się ustalenie jednego konkretnego dnia tygodnia, w którym wstrzykiwany będzie produkt leczniczy. Metotreksat powinien być podawany przez lub po nadzorem lekarza dysponującego wiedzą i doświadczeniem w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub nawet śmiertelnych reakcji toksycznych lekarz powinien wyczerpująco poinformować pacjenta	Podczas leczenia należy nadzorować stan pacjentów, aby jak najszybciej wykryć i ocenić ewentualne objawy toksyczne lub działania niepożądane.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>o istniejących zagrożeniach i zalecanych środkach ostrożności.</p> <p>Działania toksyczne metotreksatu dotyczą głównie układu krwiotwórczego.</p> <p>Folinian wapnia jest swoistym antidotum neutralizującym toksyczne działania niepożądane metotreksatu.</p>	
<p>Zaburzenia czynności wątroby/hepatotoksyczność (schorzenie wątroby)</p>	<p>Metotreksat może zaburzać czynność wątroby i dróg żółciowych, prowadząc do podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, bliznowacenia wątroby, stłuszczenia wątroby, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby.</p> <p>Objawy uszkodzenia wątroby obejmują: zażółcenie skóry i białkówki oka.</p> <p>Opisane powyżej nieprawidłowości powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni. Po tym okresie, według uznania lekarza, można wznowić leczenie.</p> <p>W przypadku stałego zwiększania aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p> <p>W związku z potencjalnym działaniem toksycznym na wątrobę podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych produktów leczniczych o szkodliwym działaniu na wątrobę, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać alkoholu lub znacznie ograniczyć jego spożywanie.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem i podczas leczenia metotreksatem należy przeprowadzić pełne badanie krwi z oznaczeniem aktywności enzymów wątrobowych w celu Oceny czynności wątroby.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia czynności nerek (schorzenie nerek)	<p>Metotreksatu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Mogą wystąpić objawy uszkodzenia nerek takie jak obrzęk dłoni, kostek lub stóp lub zmiana częstości oddawania moczu lub zmniejszenie objętości lub brak moczu; mogą to być objawy niewydolności nerek.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem i podczas leczenia metotreksatem zalecane jest kontrolowanie czynności nerek.</p>
Immunosupresja/ immunotoksyczność (zahamowanie odpowiedzi immunologicznej)	<p>Metotreksat nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi, ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami, np. gruźlicą, zakażeniem HIV lub innymi zespołami niedoboru odporności.</p> <p>Metotreksat może wpływać na układ odpornościowy i wyniki szczepień. Może również mieć wpływ na wyniki testów immunologicznych. Może dojść do reaktywacji utajonych przewlekłych zakażeń (np. półpasiec, gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C). Podczas stosowania metotreksatu pacjentom nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.</p> <p>Mogą wystąpić objawy zakażenia, np. gorączka, dreszcze, obolałość, ból gardła; metotreksat może zwiększać podatność na zakażenia. Rzadko mogą wystąpić ciężkie zakażenia takie jak określony rodzaj zapalenia płuc (zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i>) lub zakażenie krwi (posocznica).</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem i podczas leczenia metotreksatem zalecane jest wykonanie badań krwi.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczność względem układu pokarmowego	<p>Metotreksat może powodować następujące zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, owrzodzenie w jamie ustnej, biegunka, zapalenie gardła, zapalenie jelit, wymioty, krwiste wymioty i czarne lub smoliste stolce.</p> <p>Jeśli wystąpi biegunka i zapalenie oraz owrzodzenie jamy ustnej, można rozważyć przerwanie podawania leku, ponieważ zaburzenia te mogą prowadzić do cięższych działań niepożądanych, takich jak perforacja jelita.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>W czasie leczenia metotreksatem należy przeprowadzać badania jamy ustnej i gardła w poszukiwaniu zmian w obrębie błon śluzowych.</p>
Toksyczność względem płuc	<p>Metotreksat może powodować działania niepożądane ze strony układu oddechowego, takie jak: zapalenie i zakażenie płuc, zwłóknienie płuc, duszność, astma oskrzelowa, nagromadzenie płynu w opłucnej. Objawy potencjalnie wskazujące na ciężkie zapalenie płuc to: uporczywy suchy kaszel bez odkrztuszania, duszność i gorączka.</p> <p>Kliniczne objawy choroby płuc wywołanej metotreksatem mogą być różne, jednak do typowych należą: gorączka, kaszel, duszność, nieprawidłowo niskie stężenie tlenu we krwi oraz nacieki zapalne w badaniu RTG klatki piersiowej. U pacjenta zgłaszającego się z takimi objawami należy wykluczyć zakażenie. Choroba może wystąpić</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem należy wykonać badanie rentgenowskie klatki piersiowej.</p> <p>Podczas leczenia metotreksatem (co najmniej raz w miesiącu podczas pierwszych sześciu miesięcy, a następnie co trzy miesiące) należy monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia objawów zaburzenia czynności płuc, a w razie konieczności wykonać</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	niezależnie od wielkości dawki.	badania czynnościowe płuc. U pacjentów z rozpoznaniem choroby płuc konieczna jest szybka diagnostyka i, w razie konieczności, odstawienie metotreksatu.
Toksyczność hematologiczna (zaburzenia krwi)	<p>Wiadomo, że metotreksat powoduje zaburzenia krwi takie jak: leukopenia (zmniejszenie liczby białych krwinek), niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek krwi), pancytopenia (zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi), agranulocytoza (ciężkie zmniejszenie liczby białych krwinek) oraz silne zahamowanie czynności szpiku kostnego z objawami takimi jak: krwawienie dziąseł, obecność krwi w moczu, krwawe wymioty lub powstawanie zasinień.</p> <p>Te działania niepożądane mogą wystąpić nagle i przy stosowaniu dawek uważanych za bezpieczne.</p> <p>Ponieważ metotreksat może wpływać na układ immunologiczny, pacjenci obarczeni są zwiększonym ryzykiem zakażeń. Dlatego pacjenci powinni zgłaszać wszystkie objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące możliwość zakażenia (gorączka, dreszcze, obolałość, ból gardła).</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie w kierunku wystąpienia wczesnych objawów.</p> <p>Przed rozpoczęciem i podczas leczenia metotreksatem pobrane zostaną próbki krwi do badania potwierdzającego wystarczającą liczbę komórek krwi.</p>
Podawanie podczas ciąży i laktacji	W badaniach na zwierzętach	Metotreksatu nie należy podawać pacjentkom w

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>wykazano toksyczny wpływ metotreksatu na rozmnażanie. Wykazano, że metotreksat wywiera działanie teratogenne (powoduje nieprawidłowy rozwój płodu) u człowieka; zgłaszano przypadki obumarcia i (lub) wad wrodzonych (nieprawidłowości stwierdzonych po porodzie) u płodu.</p> <p>Jeśli mimo wszystko kobieta zajdzie w ciążę podczas terapii, powinna zasięgnąć porady lekarza dotyczącej związanego z leczeniem ryzyka działań niepożądanych u płodu.</p> <p>Metotreksat przenika do mleka ludzkiego w stężeniu, które może stanowić zagrożenie dla noworodka, dlatego też należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku i nie karmić piersią podczas leczenia.</p>	<p>ciąży lub karmiącym piersią.</p> <p>Kobiety, które są w ciąży lub karmią piersią, przypuszczają, że są w ciąży lub planują mieć dziecko powinny poradzić się lekarza. Kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia metotreksatem i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>U kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę ponad wszelką wątpliwość. W tym celu przed rozpoczęciem leczenia wykonuje się np. próby ciążowe.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Niepłodność (niezdolność do posiadania dzieci)	<p>Metotreksat wpływa na spermatogenezę i oogenezę, co może powodować zmniejszenie płodności.</p> <p>Metotreksat wykazuje działanie genotoksyczne, dlatego kobietom planującym ciążę należy zalecić konsultację w poradni genetycznej przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady w zakresie zdeponowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Podczas stosowania metotreksatu mogą wystąpić następujące działania niepożądane: nieprawidłowe wytwarzanie nasienia,</p>

	zaburzenia miesiączkowania.
Przypadkowe narażenie/ kontakt ze skórą	Należy unikać kontaktu metotreksatu z powierzchnią skóry lub błon śluzowych. W przypadku skażenia zanieczyszczoną powierzchnię należy natychmiast obficie spłukać wodą.
Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu u pacjentów w podeszłym wieku, u których występuje osłabienie czynności wątroby i nerek oraz następujące z wiekiem zmniejszenie rezerwy kwasu foliowego (jednej z witamin z grupy B). Te czynniki mogą nasilać toksyczność metotreksatu.
Zwiększone ryzyko neoplazji/rozwoju nowotworu (chłoniak — powiększone węzły chłonne)	Może wystąpić powiększenie węzłów chłonnych (chłoniak). W takim przypadku należy przerwać leczenie. Jeśli nie występują objawy samoistnej regresji chłoniaka, konieczne jest rozpoczęcie leczenia cytotoksycznego. Należy przeprowadzić badania w kierunku nieprawidłowości rozwijających się we krwi, takich jak chłoniak.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 lat	Nie zaleca się stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niedostateczne doświadczenie w tej grupie wiekowej.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Każdy lek jest opisany w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), z której lekarze, farmaceuci i inni pracownicy opieki zdrowotnej mogą uzyskać szczegółowe informacje na temat jego stosowania, związanych z tym zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania. Skrócona wersja tych informacji w języku zrozumiałym dla osób bez specjalistycznego przygotowania przedstawiona jest w ulotce dla pacjenta. Dane zawarte w tych dokumentach znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

W odniesieniu do tego leku nie podejmuje się dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone ani planowane żadne badania po wprowadzeniu do obrotu dotyczące bezpieczeństwa czy skuteczności metotreksatu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	4.02.2014 r.	Zaburzenia krwi (leukopenia, małopłytkowość) Zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty) Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, zwłóknienie wątroby) Zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia) Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zapalenie płuc) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (pokrzywka)	Nie zatwierdzono
2.0	17.09.2014 r.	Toksyczność związana z błędem w podaniu/ dawkowaniem leku Zaburzenia czynności wątroby/ hepatotoksyczność Zaburzenia czynności nerek Immunosupresja/ immunotoksyczność Toksyczność względem układu pokarmowego Toksyczność względem płuc Toksyczność względem układu krwiotwórczego Podawanie podczas ciąży i laktacji Niepłodność Przypadkowe narażenie/ kontakt ze skórą Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 lat	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zaktualizowano wg raportu oceniającego w procedurze SE/H/1416/01-03 Wprowadzono na rynek nowy produkt: Remianza, procedura narodowa, Serbia