

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trexan Neo 2,5 mg tablety

Trexan Neo 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2,5 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje methotrexatum dinatricum odpovídající methotrexatum 2,5 mg (anhydricum).
Pomocná látka se známým účinkem: 77,8 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

10 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje methotrexatum dinatricum odpovídající methotrexatum 10 mg (anhydricum).
Pomocná látka se známým účinkem: 311,2 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

2,5 mg tablety:

Žluté, kulaté nepotahované ploché tablety s půlicí rýhou a označené ORN 57 na jedné straně, o průměru 6 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

10 mg tablety:

Žluté, ve tvaru tobolky, konvexní, nepotahované tablety označené ORN 59 na jedné straně a s rýhou na druhé straně, délka 14 mm a šířka 6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- *Antirevmatická:* Aktivní revmatoidní artritida u dospělých pacientů
- *Antipsoriatická:* Těžká, refrakterní, invalidizující psoriáza, která dostatečně nereaguje na jiné formy léčby, jako je fototerapie, PUVA a retinoidy, a těžká psoriatická artritida u dospělých pacientů.
- *Cytostatická:* Udržovací léčba akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 3 roky a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Methotrexát smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají odborné znalosti ohledně používání methotrexátu a jsou si plně vědomi rizik léčby methotrexátem.

Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku Trexan Neo (methotrexátu)

V rámci léčby revmatologických onemocnění, psoriázy nebo těžké psoriatické artritidy se přípravek Trexan Neo (methotrexát) **musí užívat jednou týdně**. Nesprávné dávkování přípravku Trexan Neo (methotrexátu) může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně úmrtí. Přečtěte si velmi pozorně tento bod souhrnu údajů o přípravku.

Předepisující lékař musí zajistit, že pacienti nebo jejich pečovatelé budou schopni dodržovat režim dávkování jednou týdně.

Pacientovi musí být zdůrazněno, že při léčbě revmatických onemocnění, psoriázy nebo těžké psoriatické artritidy se methotrexát užívá **pouze jednou týdně**.

Je třeba, aby předepisující lékař uvedl na lékařském předpisu den, kdy se má přípravek užívat.

Eliminace methotrexátu je snižena u pacientů s třetím distribučním prostorem (ascites, pleurální efuze). U těchto pacientů je třeba pozorné monitorování z hlediska toxicity a snížení dávek nebo, v některých případech, přerušeni léčby methotrexátem (viz body 5.2 a 4.4).

Revmatoidní artritida

Obvyklá dávka je 7,5-15 mg jednou týdně. Dávka může být postupně upravena, aby se dosáhlo optimálního účinku, ale neměla by být překročena celková týdenní dávka 25 mg. Dávky přesahující 20 mg týdně mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména supresí kostní dřeně. Poté by měla být dávka snížena na nejnižší možnou účinnou dávku, které je ve většině případů dosaženo během 6 týdnů.

Psoriáza

Před zahájením léčby se doporučuje podat pacientovi zkušební dávku 2,5-5,0 mg, aby byly vyloučeny neočekávané toxické účinky. Pokud jsou po 1 týdnu laboratorní testy normální, léčba může být zahájena. Obvyklá dávka je 7,5-15 mg jednou týdně. Pokud je to nutné, celková týdenní dávka může být zvýšena až na 25 mg. Dávky přesahující 20 mg týdně mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména supresí kostní dřeně. Poté by měla být dávka snížena na nejnižší možnou účinnou dávku, které je ve většině případů dosaženo během 4 až 8 týdnů.

Pacient má být plně seznámen s rizikem léčby a lékař musí věnovat zvláštní pozornost projevům jaterní toxicity prováděním funkčních jaterních testů před zahájením léčby methotrexátem a opakovaně během léčby jak je uvedeno v bodě 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“. Cílem léčby je snížení dávky léku na nejnižší možné množství a co nejdélejší možné prodloužení klidové fáze. Používání methotrexátu by mělo umožnit návrat ke konvenční topické terapii, která má být podporována.

Cytostatická léčba

Dávkování u akutní lymfoblastické leukémie

Methotrexát v nízkých dávkách se používá jako udržovací léčba akutní lymfoblastické leukémie u dětí od 3 let, dospívajících a dospělých v rámci komplexních léčebných protokolů v kombinaci s dalšími cytostatiky. Léčba má probíhat podle současných terapeutických protokolů.

Běžně přijímané jednotlivé dávky se pohybují v rozmezí od 20 do 40 mg/m² plochy povrchu těla a obvykle se podávají jednou týdně.

Podává-li se methotrexát v rámci chemoterapie v kombinaci s jinými léčivými, je při stanovení dávky nutné vzít v úvahu možné překrývání toxicity se složkami dalších léčivých přípravků.

Vyšší dávky je nutné podávat parenterálně.

Pediatrická populace

U dětí je nutné methotrexát používat s opatrností. Léčba se musí řídit současnými zveřejněnými léčebnými protokoly pro děti. Dávky se obvykle řídí plochou povrchu pacientova těla a udržovací léčba je dlouhodobá.

Použití u dětí mladších tří let není doporučeno, protože pro tuto populaci není dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti (viz bod 4.4)

Zvláštní populace

Podávání starším pacientům

Methotrexát musí být starším pacientům podáván s extrémní opatrností a měla by být zvážena redukce dávky vzhledem ke sníženým jaterním a ledvinným funkcím a k nižším rezervám folátu ve vyšším věku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin musí být methotrexát používán s opatrností (viz body 4.3 a 4.4). Dávka musí být snížena následujícím způsobem:

Doporučené dávkování

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100 %
30-59	50 %
< 30	methotrexát nesmí být použit

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům se současným nebo prodělaným jaterním onemocněním, zvláště způsobeným alkoholem, musí být methotrexát podáván s velkou opatrností. Methotrexát je kontraindikovaný u pacientů se signifikantní poruchou funkce jater, viz body 4.3 a 4.4.

Použití u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální efuze, ascites)

Jelikož poločas methotrexátu může být u pacientů s třetím distribučním prostorem v porovnání s ostatními pacienty až 4x prodloužen, může být nutné snížení dávek nebo, v některých případech, přerušení léčby methotrexátem (viz body 5.2 a 4.4).

Poznámka

Vzhledem k různé biologické dostupnosti methotrexátu po perorálním podání může být nutné snížení dávek při přechodu z perorálního podání na parenterální.

Podle současných pokynů k léčbě může být vyžadována suplementace kyseliny listové nebo folinové

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na methotrexát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Signifikantní porucha funkce jater.
- Alkoholismus.
- Signifikantní porucha funkce ledvin.
- Předcházející krevní dyskrázie, jako je např. hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo signifikantní anémie.
- Těžká akutní nebo chronická infekce a syndromy imunodeficience.
- Stomatitida, afty v dutině ústní a známá aktivní vředová choroba gastroduodenální.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Během léčby methotrexátem nesmí být současně prováděno očkování živými vakcínami.

Dále pro neonkologické indikace

- Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávkování při léčbě revmatoidní artritidy, psoriázy a těžké psoriatické artritidy:

Pacienti by měli být jasně informováni, že při léčbě revmatoidní artritidy, psoriázy nebo těžké psoriatické artritidy je podávání jednou týdně.

Je třeba, aby předepisující lékař uvedl na lékařském předpisu den, kdy se má přípravek užívat.

Je třeba, aby se předepisující lékař ujistil, že pacienti chápou, že se tablety methotrexátu musí užívat pouze jednou týdně.

Pacienty je třeba poučit o důležitosti dodržování dávkování přípravku jednou týdně.

Upozornění

Methotrexát smějí používat pouze lékaři se zkušenostmi s chemoterapií antimetabolyty.

Současné užívání s hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, chorobu modifikující antirevmatické léky, např. leflunomid) se nedoporučuje.

Vzhledem k možnosti fatálních nebo těžkých toxických reakcí musí být pacient lékařem o rizicích plně informován a musí být pod neustálým dohledem. Pacienty je nutné v průběhu léčby řádně sledovat, aby bylo možné zjistit známky případných toxických účinků nebo nežádoucích účinků a vyhodnotit je s minimální časovou prodlevou.

Obzvláště přísně je nutné sledovat pacienty po předchozí radioterapii (zejména v oblasti pánve), s funkční poruchou krvevotvorby (např. po předchozí radioterapii nebo chemoterapii), ve špatném celkovém stavu a také pacienty v pokročilém věku a velmi malé děti.

Vzhledem k možnému výskytu závažných či dokonce fatálních toxických reakcí musí ošetřující lékař pacienta důkladně poučit o příslušných rizicích (včetně časných známek a symptomů toxicity) a doporučit mu příslušná bezpečnostní opatření. Pacienti musí být informováni o tom, že se musejí urychleně obrátit na lékaře, pokud se u nich objeví jakékoli příznaky předávkování, a že je nutné tyto symptomy sledovat (mj. na základě pravidelných laboratorních testů).

Dávky překračující 20 mg za týden mohou být spojeny s výrazným zvýšením toxicity, zejména s útlumem funkce kostní dřeně.

Vzhledem ke zpomalenému vylučování methotrexátu u pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné tyto pacienty léčit se zvláštní opatrností a pouze malými dávkami (viz bod 4.2).

Pokud je bezpodmínečně nutné používat methotrexát u pacientů se závažným onemocněním jater, zejména je-li spojeno s užíváním alkoholu, je nutné jej používat s maximální opatrností (viz body 4.2 a 4.3).

Fertilita a reprodukce

Fertilita

Bylo hlášeno, že methotrexát u člověka během léčby a po krátké období po jejím přerušení způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu, přičemž způsobuje narušení fertility, a postihuje spermatogenezi a oogenezi během období léčby – tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby reverzibilní.

Teratogenita – reprodukční riziko

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a malformace plodu. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možná rizika vlivu na reprodukci, přerušení těhotenství a vrozené vady (viz bod 4.6).

Před užíváním přípravku Trexan Neo je nutné u neoncologických indikací vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce.

Antikoncepce u mužů viz bod 4.6.

Doporučená vyšetření a bezpečnostní opatření

Před zahájením léčby nebo před pokračováním v léčbě po období remise

Krevní obraz včetně diferenciálního počtu a počtu trombocytů, hodnoty jaterních enzymů, bilirubin, albumin v séru, RTG vyšetření hrudníku a vyšetření funkce ledvin. V klinicky indikovaných případech je nutné vyloučit tuberkulózu a hepatitidu B a C.

V průběhu léčby

V prvních dvou týdnech léčby je nutné vyšetření provádět každý týden, další měsíc každé dva týdny. V dalších šesti měsících se vyšetření v závislosti na počtu leukocytů a stabilitě pacienta provádějí alespoň jednou měsíčně a poté každé tři měsíce.

Při zvýšení dávky je nutné zvážit nutnost častějšího sledování pacienta. Časné známky toxicity je nutné sledovat v kratších intervalech zejména u starších pacientů (viz bod 4.2).

- Vyšetření ústní dutiny a hrdla na změny v oblasti sliznic.
- Kompletní krevní obraz s diferenciálním počtem a počtem trombocytů. K útlumu krvetvorby v důsledku působení methotrexátu může dojít náhle i při užívání podle všeho bezpečných dávek. Každé významné snížení počtu leukocytů nebo trombocytů je indikací k okamžitému ukončení léčby a poskytnutí vhodné podpůrné terapie. Pacienty je nutné informovat o tom, že svému lékaři musejí hlásit všechny známky a symptomy, které by ukazovaly na infekci. U pacientů, kteří současně užívají hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je nutné pečlivě sledovat krevní obraz a počet trombocytů.
- Vyšetření funkce jater - zvláštní pozornost je nutné věnovat výskytu jaterní toxicity. Léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena, pokud jsou přítomny přetrvávající nebo signifikantní abnormality jaterních testů, abnormality zjištěné při jiných neinvazivních vyšetřeních jaterní fibrózy nebo při jaterních biopsiích.

U 13–20 % pacientů bylo hlášeno přechodné dvojnásobné až trojnásobné zvýšení hladiny aminotransferáz oproti horní hranici normálních hodnot. Přetrvávající zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo snížení hladiny sérového albuminu mohou ukazovat na závažnou hepatotoxicitu. V případě trvale zvýšených hodnot jaterních enzymů je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

Histologickým změnám, fibróze a vzácněji jaterní cirhóze nemusí předcházet abnormální hodnoty jaterních testů. U cirhózy existují případy, kdy jsou hladiny aminotransferáz v normě. Proto je potřeba kromě jaterních testů zvážit i neinvazivní diagnostické metody k monitorování stavu jater. Jaterní biopsie má být zvážena individuálně s ohledem na komorbidity pacienta, anamnézu a rizika související s biopsií. Rizikové faktory pro hepatotoxicitu zahrnují nadměrnou předchozí konzumaci alkoholu, trvale zvýšené hladiny jaterních enzymů, jaterní onemocnění v anamnéze, rodinnou anamnézu dědičných jaterních onemocnění, diabetes mellitus, obezitu a předchozí užívání hepatotoxických léčivých přípravků nebo chemických látek a dlouhodobou léčbu methotrexátem.

Pokud to není naprosto nezbytné, nemají být během léčby methotrexátem podávány další hepatotoxické léčivé přípravky. Je třeba, aby se pacienti vyhnuli konzumaci alkoholu (viz body 4.3 a 4.5). U pacientů, kteří souběžně užívají jiné hepatotoxické léčivé přípravky, je třeba pečlivěji monitorovat hladiny jaterních enzymů.

U pacientů s inzulín-dependentním diabetem je třeba postupovat zvlášť opatrně, protože během léčby methotrexátem se v ojedinělých případech rozvinula jaterní cirhóza, aniž by došlo k jakémukoli zvýšení hladin aminotransferáz.

- Funkci ledvin je nutné sledovat na základě vyšetření renálních funkcí a analýzy moči. V případě zvýšené hladiny sérového kreatininu je nutné dávku methotrexátu snížit. Pokud je clearance kreatininu menší než 30 ml/min., nelze léčbu methotrexátem podávat (viz body 4.2 a 4.3).

Léčba středně vysokými a vysokými dávkami methotrexátu se nemá zahajovat, pokud jsou hodnoty pH moči nižší než 7,0. Zásaditost moči je nutné alespoň po dobu prvních 24 hodin po zahájení léčby methotrexátem sledovat na základě opakovaného vyšetření jejího pH (hodnoty minimálně 6,8).

- Vyšetření dýchacího systému - u pacientů je v případě nutnosti zapotřebí sledovat výskyt symptomů poruchy plicních funkcí a provádět u nich funkční vyšetření plic. Plicní symptomy (především suchý, neproduktivní kašel) nebo nespecifická pneumonitida, která se vyskytuje při léčbě methotrexátem, mohou být příznakem potenciálně nebezpečného poškození plic a vyžadují ukončení léčby a pečlivé sledování pacienta. Přestože se klinický obraz liší, pacienti s plicními onemocněními vyvolanými methotrexátem mají obvykle horečku, kašel, dyspnoi nebo hypoxemii. K vyloučení infekce je nutné provést rentgenové vyšetření plic. Může se vyskytnout akutní nebo chronický intersticiální zápal plic, často spojený s krevní eozinofilií, přičemž hlášena byla i úmrtí. Pacienty je třeba informovat o riziku pneumonie a poučit je, že pokud u nich dojde k rozvoji přetrvávajícího kašle nebo dyspnoe, mají okamžitě kontaktovat ošetřujícího lékaře.

Kromě toho byla při léčbě methotrexátem v revmatologických a souvisejících indikacích hlášena plicní alveolární hemoragie. Tato příhoda může být také provázena vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární hemoragii je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.

U pacientů s plicními příznaky je třeba léčbu methotrexátem ukončit a okamžitě provést vyšetření (včetně rentgenu plic) k vyloučení infekce a nádorových onemocnění. Pokud existuje podezření na to, že má pacient plicní chorobu vyvolanou methotrexátem, je třeba zahájit léčbu kortikosteroidy a léčbu methotrexátem znovu nezačínat.

Plicní příznaky vyžadují rychlou diagnózu a ukončení léčby methotrexátem. Plicní onemocnění, jako např. pneumonitida, se mohou objevit akutně kdykoli v průběhu léčby, nejsou vždy plně reverzibilní a byla pozorována při jakékoli dávce (včetně nízkých dávek 7,5 mg/týden).

V souvislosti s léčbou methotrexátem se mohou vyskytnout potenciálně fatální oportunní infekce včetně pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Pokud pacient vykazuje plicní příznaky, je třeba vzít v úvahu možnost pneumonie způsobené tímto patogenem.

U pacientů s omezenou funkcí plic je nutné dbát zvláštní opatrnosti.

V přítomnosti inaktivních, chronických infekcí (např. herpes zoster, tuberkulózy, hepatitidy B nebo C) je vzhledem k jejich možné aktivaci třeba postupovat obzvláště opatrně.

Porucha renálních funkcí a pacienti ohrožení poruchou funkce ledvin

Jelikož se methotrexát vylučuje především ledvinami, lze u pacientů s poruchou renálních funkcí očekávat jeho vyšší koncentrace, což může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků.

U pacientů s možnou poruchou funkce ledvin (např. u starších pacientů) je nutné funkci ledvin sledovat v kratších intervalech. To platí především při souběžném podávání léčivých přípravků, které ovlivňují eliminaci methotrexátu či mohou způsobit poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léky) nebo které mohou vést k poruše krvevotvorby (viz bod 4.5).

Jsou-li u pacienta přítomny rizikové faktory, jako je např. porucha renálních funkcí, včetně lehké poruchy funkce ledvin, podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) se nedoporučuje. Toxicitu methotrexátu může zvyšovat i dehydratace. (Viz sledování renálních funkcí.)

Imunitní systém

Vzhledem ke svému účinku na imunitní systém může methotrexát snižovat odpověď na očkování a narušovat výsledky imunologických testů. Současná imunizace živými vakcínami se nesmí provádět.

Maligní lymfomy

U pacientů, kterým je podáván methotrexát v nízkých dávkách, se mohou vyskytnout maligní lymfomy. V těchto případech musí být léčba methotrexátem ukončena. Pokud nedojde k samovolné regresi lymfomu, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

Pleurální výpotek nebo ascites

Před zahájením léčby methotrexátem je nutné provést drenáž pleurálního výpotku a ascitu (viz bod 4.2).

Stavy vedoucí k dehydrataci, jako je zvracení, průjem nebo stomatitida

Stavy vedoucí k dehydrataci, jako je zvracení, průjem nebo stomatitida, mohou v důsledku zvýšené hladiny léčivé látky zvyšovat toxicitu methotrexátu. V tomto případě je až do ústupu symptomů nutné léčbu methotrexátem přerušit.

Je důležité, aby byla do 48 hodin po zahájení terapie zjištěna případná vyšší hladina léčivé látky, jinak může dojít k ireverzibilní toxicitě methotrexátu.

Známkami toxického účinku může být průjem a ulcerativní stomatitida, které vyžadují ukončení léčby, jinak může dojít k hemoragické enteritidě a úmrtí v důsledku perforace střev. Pokud dojde k rozvoji hematemeze nebo k vylučování černé stolice či k výskytu krve ve stolici, je třeba léčbu methotrexátem ukončit.

Suplementace kyseliny listové

Rozvoj akutní toxicity methotrexátu u pacientů si může vyžádat léčbu kyselinou folinovou. U pacientů s revmatoidní artritidou nebo psoriázou může vést podávání kyseliny listové nebo kyseliny folinové ke snížení toxicity methotrexátu jako např. gastrointestinálních symptomů, stomatitidy, alopecie a zvýšené hladiny jaterních enzymů.

Před zahájením podávání kyseliny listové se doporučuje zkontrolovat hladinu vitamínu B12, zejména u osob starších 50 let, protože užívání kyseliny listové může maskovat nedostatek vitamínu B12.

Vitaminové přípravky

Vitaminové přípravky nebo jiné produkty obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snižovat účinnost methotrexátu (viz body 4.2 a 4.5).

Dermatitida a spálení sluncem

Radiační dermatitida a spálení sluncem se mohou po podání methotrexátu objevit znovu (tzv. „recall“ dermatitida). Při současném působení UV záření a podávání methotrexátu může dojít ke zhoršení psoriatických lézí.

Kožní toxicita

Po podání jednorázové nebo opakovaných dávek methotrexátu byly hlášeny závažné, v některých případech fatální kožní reakce, včetně toxické epidermální nekrolýzy (Lyellova syndromu) nebo Stevens-Johnsonova syndromu.

Encefalopatie/leukoencefalopatie

Vzhledem k tomu, že u pacientů s nádorovým onemocněním léčených methotrexátem došlo k výskytu encefalopatie/leukoencefalopatie, nelze její výskyt vyloučit ani u pacientů s jinými než nádorovými indikacemi.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů užívajících methotrexát byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to zejména při kombinaci s jinými imunosupresivy. PML může být fatální a má se vzít v

úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým výskytem nebo zhoršením neurologických příznaků.

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Hepatotoxické přípravky

Kvůli potenciálnímu toxickému účinku methotrexátu na játra nesmí být během léčby podávány další hepatotoxické přípravky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, pacienti musí být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům jaterní toxicity, včetně kontroly jaterních enzymů. Během léčby methotrexátem je třeba se vyhnout nebo minimalizovat konzumaci alkoholu (viz bod 4.4).

Potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky zahrnují např. retinoidy (např. acitretin, etretinát), azathioprin a leflunomid.

Hematotoxické přípravky

Během léčby methotrexátem nesmí být podávány hematotoxické přípravky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, pacienti musí být pečlivě sledováni kvůli známám a příznakům hematotoxicity, včetně kontroly počtu krvinek a trombocytů (viz bod 4.4).

Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků (např. metamizolu) zvyšuje pravděpodobnost výskytu závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu. Současné podávání leflunomidu zvyšuje riziko pancytopenie.

Při (předchozí) léčbě látkami, které mohou mít nežádoucí účinky na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim-sulfamethoxazol, chloramfenikol, pyrimethamin), je třeba vzít do úvahy možnost výrazných poruch hematopoézy. Bylo hlášeno, že souběžné podávání folátových antagonistů, jako je trimethoprim/sulfamethoxazol, ve vzácných případech způsobilo akutní megaloblastickou pancytopenii.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu kyseliny listové a vitamínové přípravky obsahující kyselinu listovou

Současné podávání léčivých přípravků, které způsobují deficit folátů (např. sulfonamidy, trimethoprim-sulfamethoxazol), může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Zvláštní opatrnost je proto také třeba při existujícím deficitu kyseliny listové.

Použití oxidu dusného potencuje účinek methotrexátu na metabolismus folátů, což vede ke zvýšené toxicitě projevující se těžkou nepředvídatelnou myelosupresí a stomatitidou a v případě intratekálního podání k zvýšené závažné a nepředvídatelné neurotoxicitě. I když lze tento účinek omezit podáním kalcium-folinátu, je třeba se vyhnout souběžnému používání oxidu dusného a methotrexátu.

Kombinované podávání methotrexátu a sulfasalazinu může zvyšovat účinek methotrexátu, protože sulfasalazin způsobuje inhibici syntézy kyseliny listové. To může vést k vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků, ačkoli v několika studiích to bylo pozorováno pouze u několika pacientů.

Společné podávání vitamínových nebo jiných přípravků obsahujících kyselinu listovou, kyselinu folinovou či jejich deriváty může účinnost methotrexátu snižovat (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Cyklosporin může vést ke zvýšení účinnosti a toxicity methotrexátu. Existuje zde riziko nadměrné imunosuprese doprovázené rizikem lymfoproliferace, pokud jsou tyto dva přípravky užívány souběžně.

Farmakokinetické interakce

Interakce, které mohou zvýšit hladinu methotrexátu

Časté monitorování pacientů je nutné především při podávání vysokých dávek methotrexátu současně s léčivými přípravky, které snižují vazbu methotrexátu na bílkoviny, eliminaci methotrexátu nebo mohou poškodit funkci ledvin. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je třeba uvážit úpravu dávkování methotrexátu. Může být přínosné monitorování sérových hladin methotrexátu.

Probenecid, slabé organické kyseliny jako kličková diuretika a pyrazoly (fenylbutazon) mohou snížit eliminaci methotrexátu a lze tak předpokládat vyšší sérové koncentrace zvyšující hematologickou toxicitu.

Methotrexát se váže na plazmatické proteiny a některé přípravky, jako perorální antidiabetika, thiazidová diuretika, sulfonamidy, fenytoin, barbituráty, trankvilizéry, perorální antikoncepce, deriváty amidopyrinu, doxorubicin, kyselina p-aminobenzoová, některá antibiotika jako peniciliny (např. amoxicilin), tetracykliny, chloramfenikol, snižují tuto vazbu, a tak mohou při současném podávání zvýšit jeho toxicitu.

Existuje také možnost zvýšené toxicity při současném podávání nízkých dávek methotrexátu s nesteroidními protizánětlivými přípravky nebo salicyláty. NSAID mohou způsobit poškození ledvin.

Bylo hlášeno, že současné podávání levetiracetamu a methotrexátu snižuje clearance methotrexátu a tím zvyšuje/prodloužuje koncentraci methotrexátu v krvi až na potenciálně toxickou hladinu. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu musí být u pacientů léčených touto kombinací pečlivě kontrolovány.

Souběžné podávání inhibitorů protonové pumpy, jako např. omeprazolu nebo pantoprazolu, může vést k určitým interakcím: souběžné podávání methotrexátu a omeprazolu vede k opožděné renální eliminaci methotrexátu. V jednom případě, v němž se methotrexát podával spolu s pantoprazolem, došlo k inhibici renální eliminace metabolitu 7-hydroxymethotrexátu a k výskytu myalgie a třesavky.

Peniciliny (např. amoxicilin), glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacin a cefalotin mohou v jednotlivých případech snižovat renální clearance methotrexátu, takže může docházet ke zvýšení jeho koncentrace v séru, což je doprovázeno hematologickou a gastrointestinální toxicitou.

Podání prokarbazinu během léčby vysokými dávkami methotrexátu zvyšuje riziko poškození funkce ledvin. Zpoždění clearance methotrexátu musí být uváženo také při kombinaci s jinými cytostatickými léčivými přípravky.

Interakce snižující hladinu methotrexátu

Současné podávání antikonvulziv indukujících enzymy (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) může snížit expozici methotrexátu a narušit jeho terapeutický účinek. Při současném podávání musí být uvážena úprava dávkování methotrexátu. Může být přínosné monitorování sérových hladin methotrexátu.

Kolestyramin může zvyšovat nerenální eliminaci methotrexátu přerušením enterohepatální cirkulace. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, užívání kolestyraminu a methotrexátu má být v co nejvyšší míře odděleno.

Perorální antibiotika jako např. tetracykliny, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika mohou inhibiči střevní flóry nebo supresí bakteriálního metabolismu zasahovat do enterohepatální cirkulace.

Vliv methotrexátu na jiné přípravky

Methotrexát zvyšuje plazmatické hladiny merkaptopurinu. Jejich kombinace může proto vyžadovat úpravu dávkování.

Je třeba si uvědomovat farmakokinetické interakce mezi methotrexátem a 5-fluoruracilem (prodloužený $t_{1/2}$ fluoruracilu). Pokud je kombinace nezbytná, u pacienta je třeba monitorovat toxicitu 5-fluoruracilu a v případě potřeby zvážit úpravu dávkování.

Theofylin a kofein

V průběhu léčby methotrexátem je třeba se vyhýbat nadměrné konzumaci nápojů obsahujících kofein nebo theofylin (káva, nealkoholické nápoje obsahující kofein, černý čaj), neboť může docházet ke snížení účinnosti methotrexátu z důvodu možné interakce mezi methotrexátem a methylxanthiny na adenosinových receptorech.

Methotrexát může snižovat clearance theofylinu. Při souběžném podávání methotrexátu je proto třeba monitorovat hladiny theofylinu v krvi.

Riziko infekce a očkování

Očkování živými vakcínami může u pacientů léčených chemoterapeutiky způsobit závažnou a fatální infekci (viz bod 4.3). Vzhledem k možným účinkům na imunitní systém může methotrexát vést k falešným výsledkům očkování a dalších vyšetření (imunologických postupů k posouzení imunitní reakce). V průběhu léčby methotrexátem je nutné se vyhnout souběžné imunizaci živými vakcínami (viz body 4.3 a 4.4).

Kombinovanou léčbu methotrexátem a imunomodulačními léčivými přípravky je nutné používat opatrně zejména v případě ortopedických operací, kde existuje vysoké riziko infekcí.

Radioterapie

Radioterapie aplikovaná v průběhu léčby methotrexátem může zvyšovat riziko nekrózy měkkých tkání nebo kostí (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy nesmějí v průběhu léčby methotrexátem otěhotnět, proto je nutné, aby během léčby a alespoň 6 měsíců poté používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.4). Před zahájením léčby musejí být ženy ve fertilním věku informovány o riziku malformací spojených s methotrexátem a je nutno s určitostí vyloučit stávající těhotenství pomocí vhodných prostředků, např. těhotenským testem. Během léčby je třeba těhotenský test opakovat tak často, jak je to z klinického hlediska nutné (např. po každém vynechání antikoncepce). Pacientky ve fertilním věku je nutno poučit o prevenci a plánování těhotenství.

Antikoncepce u mužů

Není známo, zda je methotrexát přítomen ve spermatu. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že methotrexát je genotoxický, proto nelze zcela vyloučit riziko genotoxických účinků na spermie. Omezené klinické důkazy nenaznačují zvýšené riziko malformací či spontánního potratu po paternální expozici methotrexátu podávaného v nízké dávce (méně než 30 mg/týden). U vyšších dávek neexistuje dostatečné množství údajů pro odhad rizik malformací nebo spontánního potratu po paternální expozici.

Jako preventivní opatření se u sexuálně aktivních mužů nebo jejich partnerek doporučuje používání spolehlivé antikoncepce během léčby muže a po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 3 měsíců po přerušení podávání methotrexátu nesmí darovat sperma.

Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství u neonkologických indikací je kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud by však během léčby methotrexátem a až do šesti měsíců poté došlo k otěhotnění, je nutno, aby lékař informoval ženu o riziku škodlivého vlivu léčby na dítě, přičemž k potvrzení normálního vývoje plodu je nutné provést ultrasonografické vyšetření. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání methotrexátu je spojeno s reprodukční toxicitou, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u lidí teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku vrozených vad (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

Methotrexát má u lidí silně teratogenní účinky, přičemž v případě expozice během těhotenství existuje zvýšené riziko spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a vrozených vad.

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen léčených methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) ve srovnání s 22,5 % u těhotných žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.
- Závažné vrozené vady se vyskytly u 6,6 % živě narozených dětí u žen léčených během těhotenství methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) ve srovnání s přibližně 4% živě narozených dětí u žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem. K dispozici není dostatečné množství údajů ohledně expozice methotrexátu v dávce vyšší než 30 mg/týden během těhotenství, očekává se však vyšší výskyt spontánních potratů a vrozených vad, zejména u dávek často užívaných při onkologických indikacích.

V případech, kdy bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl hlášen normální průběh těhotenství.

Při použití v onkologických indikacích se methotrexát nemá podávat během těhotenství, zejména během prvního trimestru těhotenství. V každém individuálním případě je nutno zvážit přínos léčby oproti možnému riziku pro plod. Pokud je přípravek používán během těhotenství, nebo jestliže pacientka otěhotní při užívání methotrexátu, je nutno pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Jelikož methotrexát prostupuje do mateřského mléka a může na kojence působit toxicky, léčba je během kojení kontraindikována (viz bod 4.3). Před zahájením léčby je nutné kojení ukončit.

Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, menstruační dysfunkci a amenoreu. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby ve většině případů reverzibilní. U onkologických indikací se doporučuje, aby ženy, které plánují otěhotnět, pokud možno navštívily před léčbou genetické poradní centrum a muži si před zahájením léčby vyžádali informace o uchování spermatu, jelikož methotrexát může být ve vysokých dávkách genotoxický (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě methotrexátem se mohou objevit příznaky ovlivnění CNS, jako je únava a závrať, které mohou mít malý až středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně incidence a závažnost nežádoucích účinků závisí na dávce, frekvenci podání, způsobu podání a délce léčby methotrexátem.

V rámci léčby novotvarů představuje dominantní toxický účinek methotrexátu omezující dávku myelosuprese a zánět sliznic. Závažnost těchto účinků závisí na dávce methotrexátu, způsobu aplikace a délce jejího trvání. Zánět sliznic se obvykle objevuje 3 až 7 dní po podání methotrexátu, leukopenie a trombocytopenie o několik dnů později. U pacientů s nepostiženými eliminačními mechanismy je myelosuprese a zánět sliznic obecně do 14 až 28 dnů reverzibilní.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky methotrexátu patří útlum kostní dřeně, plicní toxicita, hepatotoxicita, renální toxicita, neurotoxicita, tromboembolické příhody, anafylaktický šok a Stevens-Johnsonův syndrom.

Mezi nejčastěji (velmi často) pozorované nežádoucí účinky methotrexátu patří gastrointestinální poruchy (např. stomatitida, dyspepsie, bolest břicha, nauzea, ztráta chuti k jídlu) a abnormální výsledky jaterních testů (např. zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), bilirubinu, alkalické fosfatázy). Dalšími (často) se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou leukopenie, anémie, trombocytopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií, ulcerace v dutině ústní, průjem, exantém, erytém a pruritus.

Výskyt nežádoucích účinků a jejich závažnost závisí na dávce a frekvenci podávání methotrexátu. Avšak vzhledem k tomu, že se závažné nežádoucí účinky mohou objevit i při nízkých dávkách, je nutné, aby ošetřující lékař své pacienty pečlivě sledoval (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Infekce	Oportunní infekce	Herpes zoster Sepse Reaktivace neaktivní chronické infekce	Pneumonie způsobená patogenem <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Sepse končící úmrtím
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnují cisty a polypy)			Lymfom ¹			
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie Trombocytopenie Anémie	Útlum kostní dřeně Pancytopenie Agranulocytóza Poruchy krvetvorby	Megaloblastická anémie	Hypogamaglobulinémie Aplastická anémie Lymfoproliferativní poruchy Neutropenie Lymfadenopatie	Eozinofilie

					e	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce Alergické reakce Anafylaktický šok		Imunosuprese	
Poruchy metabolismu a výživy			Diabetes mellitus			
Psychiatrické poruchy			Deprese Zmatenost	Změny nálady	Insomnie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě Únava Ospalost	Konvulze Vertigo	Hemiparéza Paréza	Otok mozku Akutní aseptická meningitida s meningismem (paralýza, zvracení) Podrážděnost Afázie Letargie Přechodná mírná kognitivní dysfunkce Dysartrie Neobvyklé pocity v hlavě Bolest, svalová slabost Parestezie/hypestezie Změny chuti (kovová pachut')	Encefalopatie/leukoencefalopatie
Poruchy oka				Závažné poruchy zraku	Konjunktivitida Porucha zraku Retinopatie	
Srdeční poruchy				Perikardiální výpotek Perikarditida Srdeční tamponáda		
Cévní poruchy			Krvácení z nosu	Hypotenze Tromboembolismus	Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální		Intersticiální alveolitida/pneumonie (může být fatální)	Intersticiální fibróza	Respirační paralýza Dyspnoe Faryngitida ² Bronchiální	Chronická intersticiální obstrukční plicní choroba Pleuritida	Alveolitida, Plicní hemoragie ³

poruchy				astma	Suchý kašel Pleurální výpotek	
Gastrointestinální poruchy ⁴	Stomatitida Anorexie Nauzea Zvracení Dyspepsie Bolest břicha	Vředy v ústech Průjem	Gastrointestinální ulcerace a krvácení	Pankreatitida Gingivitida Enteritida Meléna	Toxické megakolon Hemateméza	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alkalické fosfatázy a bilirubinu Zvýšení koncentrace aminotransferáz (ALT, AST)		Cirhóza, fibróza a tuková degenerace jater Snížení hladiny sérového albuminu	Hepatotoxicita Akutní hepatitida	Reaktivace chronické hepatitidy Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Erytematózní vyrážka Exantém Pruritus Alopecie	Alergická vaskulitida Herpetiformní kožní erupce Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Zvýšení počtu revmatických uzlíků Zvýšená kožní pigmentace Horší hojení ran	Zvýšené změny pigmentace nehtů Fotosenzitivita Akne Petechie Depigmentace Kopřivka Erythema multiforme Bolestivé postižení psoriatických lézí Kožní ulcerace Onycholýza	Akutní paronychium Teleangiektázie Furunkulóza Ekchymózy Hidradenitida	Kožní exfoliace/ exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Osteoporóza Artralgie Myalgie	Stresové fraktury		Osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních)
Poruchy ledvin a močových cest			Narušená mikce Zánět a ulcerace močového měchýře (s možnou hematurii) Renální insuficience	Oligurie Anurie Poruchy elektrolytové rovnováhy	Dysurie Azotemie Cystitida Hematurie Proteinurie	

			Nefropatie			
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vaginální zánět a ulcerace	Impotence a Menstruační poruchy	Ztráta libida Vznik defektních oocytů a spermií Přechodná oligospermie a neplodnost Vaginální výtok Vaginální krvácení Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Zimnice		Horečka	Astenie Edém
Poranění, otravy a procedurální komplikace						Zvýšené riziko toxických reakcí (nekrolýza měkkých tkání, osteonekróza) během radioterapie. Psoriatické léze se mohou zhoršit při současné léčbě methotrexátem a ultrafialovým zářením.

¹ Může být reverzibilní (viz bod 4.4.).

² Viz bod 4.4.

³ Byla hlášena při léčbě methotrexátem v revmatologických a souvisejících indikacích

⁴ Závažné gastrointestinální reakce často vyžadují snížené dávkování. Výskyt ulcerózní stomatitidy a průjmu vyžaduje přerušování léčby methotrexátem, jelikož existuje riziko ulcerózní enteritidy a fatální intestinální perforace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky:

Toxické účinky methotrexátu ovlivňují hlavně hematopoetický a gastrointestinální systém. Příznaky zahrnují leukopenii, trombocytopenii, anémii, pancytopenii, neutropenii, útlum kostní dřeně,

mukozitidu, stomatitidu, ulcerace v ústech, nauzeu, zvracení, ulcerace v gastrointestinálním traktu a gastrointestinální krvácení. Někteří pacienti nevykázali žádné příznaky předávkování.

Byly hlášeny případy úmrtí následkem sepse, septického šoku, selhání ledvin a aplastické anémie.

Po neúmyslném každodenním podávání perorálního methotrexátu místo týdenního byly hlášeny případy předávkování, někdy fatální. V těchto případech byly často hlášeny příznaky hematologické a gastrointestinální reakce.

Léčba:

Jako specifické antidotum k neutralizaci toxických nežádoucích účinků methotrexátu je dispozici kalcium-folinát. Při náhodném předávkování má být podána intravenózně nebo intramuskulárně během jedné hodiny dávka kalcium-folinátu, která odpovídá nebo je vyšší než dávka methotrexátu. Důležité je sledování sérové koncentrace methotrexátu, aby mohla být určena dávka kalcium-folinátu a délka léčby.

V případech masivního předávkování má být zajištěna hydratace a alkalizace moči jako nezbytná prevence precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Hemodialýza ani peritoneální dialýza nezlepšuje eliminaci methotrexátu. Účinná clearance methotrexátu byla pozorována při akutní intermitentní hemodialýze přístrojem s vysokoprůtokovými membránami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunosupresiva

ATC kód: L04AX03

Methotrexát (4-amino-10-metyl listová kyselina) je antagonist kyseliny listové, který inhibuje redukci kyseliny listové a tak snižuje buněčnou proliferaci. Methotrexát vstupuje do buňky aktivním transportem redukováných folátů. Jako výsledek polyglutamace methotrexátu folylpolyglutamylátovým enzymem se délka trvání cytotoxického účinku léčivé substance zvyšuje. Methotrexát je fázově specifická substance s hlavním působením na S-fázi buněčné mitózy. Obecně působí účinněji na rychle rostoucí tkáň, jako jsou maligní buňky, kostní dřev, fetální buňky, kožní epitel, ústní a střevní sliznice a buňky močového měchýře. Jelikož proliferace maligních buněk je rychlejší než u většiny normálních buněk, methotrexát může zpomalit proliferaci maligních buněk bez ireverzibilního poškození normálních tkání.

Kalcium-folinát je forma kyseliny listové, která se používá k ochraně normálních buněk před toxickými účinky methotrexátu. Kalcium-folinát vstupuje do buňky pomocí specifického transportního mechanismu, v buňce se přemění na aktivní folát a zvrátí inhibici syntézy prekurzorů DNA a RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Účinek perorálně podaného methotrexátu je závislý na dávce. Vrchol hladiny v séru je dosažen do 1–2 hodin. Obecně při dávce 30 mg/m² a méně je methotrexát vstřebán rychle a úplně. Biologická dostupnost perorálně podaného methotrexátu je v dávkách 30 mg/m² a méně vysoká (80-100 %). Absorpce začíná být nelineární u dávky nad 30 mg/m² a absorpce dávek větších než 80 mg/m² je neúplná.

Distribuce

Přibližně 50 % methotrexátu se váže na plazmatické proteiny. Po distribuci do tělesných tkání se vysoké koncentrace ve formě polyglutamátů nacházejí zejména v játrech, ledvinách a slezině, kde mohou přetrvávat po několik týdnů nebo měsíců. Při nízkých dávkách přechází methotrexát v malém množství do mozkomíšního moku.

Biotransformace

Přibližně 10 % podané dávky methotrexátu je metabolizováno v játrech. Hlavním metabolitem je 7-hydroxymethotrexát.

Eliminace

Vylučování probíhá hlavně v nezměněné formě primárně glomerulární filtrací a aktivní sekrecí v proximálním tubulu.

Přibližně 5-20 % methotrexátu a 1-5 % 7-hydroxymethotrexátu je vylučováno žlučí. Dochází k výrazné enterohepatální cirkulaci.

Konečný eliminační poločas je v průměru 6-7 hodin a vykazuje značnou variabilitu (3-17 hodin). Poločas může být prodloužen až čtyřikrát u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotek, ascites).

Zvláštní populace

Při renální insuficienci může být eliminace významně prodloužena.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie chronické toxicity u myši, potkanů a psů prokázaly toxické účinky ve formě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity. Studie na zvířatech prokázaly, že methotrexát ovlivňuje fertilitu a má embryo- a fetotoxické účinky. Teratogenní vlastnosti se projevily u 4 živočišných druhů (potkani, myši, králíci, kočky). U opic rhesus se neprojevily žádné malformace. Methotrexát je mutagenní v podmínkách *in vivo* a *in vitro*. Přestože bylo prokázáno, že methotrexát vyvolává poškození chromozomů somatických buněk u zvířat a buněk kostní dřeně u lidí, klinický význam zůstává nejistý. Studie kancerogenity u hlodavců neprokázaly zvýšený výskyt tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte obal na tablety/blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE obal na tablety uzavřený polypropylénovým (PP) uzávěrem s nebo bez dětského bezpečnostního mechanismu.

2,5 mg: 10, 12, 24, 28, 30, 50 a 100 tablet

10 mg: 10, 15, 25, 50 a 100 tablet.

PVC/Al blistr.

2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 a 120 tablet.

10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 a 120 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být dodržovány správné postupy bezpečného zacházení s cytotoxickými látkami. Každá osoba manipulující s methotrexátem si musí před jeho podáním i po něm umýt ruce. Při manipulaci s tabletami musí být používány jednorázové rukavice. Pokud je to možné, těhotné ženy, ženy plánující otěhotnět a kojící ženy se mají vyhnout manipulaci s tabletami methotrexátu.

Methotrexát nesmí přijít do styku s kůží ani sliznicí. V případě jejich kontaminace musejí být zasažená místa okamžitě důkladně omyta mýdlem a vodou.

Rodiče, zdravotnické pracovníky a pacienty je nutné upozornit na to, že methotrexát musí být uchováván mimo dosah dětí, nejlépe v zamčené skřínce.

Náhodné požití přípravku může u dětí vést k úmrtí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na likvidaci cytotoxických látek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/399/16-C
44/400/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 9. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 23.3.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 3. 2023