

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablety

Methotrexat Ebewe 5 mg tablety

Methotrexat Ebewe 10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Methotrexat Ebewe obsahuje 2,5 mg methotrexátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 74,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna tableta přípravku Methotrexat Ebewe obsahuje 5 mg methotrexátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 149,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Jedna tableta přípravku Methotrexat Ebewe obsahuje 10 mg methotrexátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 298,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

*Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablety:* Světle žluté, kulaté tablety, mohou být žlutě až červeně skvrnitě.

*Methotrexat Ebewe 5 mg tablety:* Světle žluté, kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně, mohou být žlutě až červeně skvrnitě.

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

*Methotrexat Ebewe 10 mg tablety:* Světle žluté, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně, mohou být žlutě až červeně skvrnitě.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Antirevmatické*

- Aktivní revmatoidní artritida (RA) u dospělých pacientů, u kterých je indikována léčba antirevmatiky modifikujícími léčbu (DMARD).
- Polyartritické formy těžké, aktivní juvenilní idiopatické artritidy (JIA), pokud odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID) nebyla dostatečná.

*Antipsoriatické*

- Těžké a generalizované formy psoriasis vulgaris zejména plakového typu, které nemohou být dostatečně léčeny konvenční terapií, jako jsou fototerapie, PUVA a retinoidy.

*Cytostatická*

- Udržovací terapie u akutní lymfatické leukemie.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### **Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku Methotrexat Ebewe (methotrexátu)**

V rámci léčby revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy a psoriázy **se přípravek Methotrexat Ebewe (methotrexát) musí užívat pouze jednou týdně**. Nesprávné dávkování přípravku Methotrexat Ebewe (methotrexátu) může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně úmrtí. Přečtěte si velmi pozorně tento bod souhrnu údajů o přípravku.

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

Je třeba, aby předepisující lékař uvedl na lékařském předpisu den, kdy se má přípravek užívat. Předepisující lékař musí zajistit, že pacienti nebo jejich pečovatelé budou schopni dodržovat režim dávkování jednou týdně.

**Podávání:** Tablety mají být podávány 1 hodinu před nebo 1,5 až 2 hodiny po jídle.

#### *Revmatoidní artritida a psoriáza*

Přípravek má být podáván pouze na základě doporučení specialisty dermatologa, revmatologa nebo internisty.

#### *Psoriáza*

Doporučená zahajovací dávka je jednorázová dávka 7,5 mg jednou týdně, s eskalací 2,5 mg za týden.

#### *Revmatoidní artritida*

Zahajovací dávka 7,5 mg (10 mg) týdně podávaná najednou, s eskalací 5 mg každý měsíc do maximální tolerovatelné úrovně nepřekračující 25 (30) mg/týden: v případě neadekvátní klinické odpovědi nebo intolerance má být zváženo parenterální podání.

Léčebný účinek je dosažen obvykle v průběhu 6 týdnů, zlepšení pacientova stavu nastává po dalších 12 týdnech nebo i více. Pokud nedojde k odpovědi na léčbu po 6–8 týdnech a neobjeví se žádné toxické projevy, dávka může být postupně zvyšována, jak je zmíněno výše.

Pokud se neobjeví odpověď po 8 týdnech podávání maximální dávky, má být léčba přerušena. Když se odpověď na léčbu objeví, udržovací dávka má být snížena na nejmenší možnou dávku. Optimální doba léčby není v současné době známa, ale prozatímní data ukazují, že dosažený léčebný účinek přetrvává nejméně dva roky, pokud se pokračuje udržovací dávkou. Pokud dojde k přerušení terapie, příznaky se mohou vrátit v průběhu 3 až 6 týdnů.

#### *Dávkování u dětí a dospívajících s polyartritickou formou juvenilní idiopatické artritidy*

Doporučená dávka je 10-15 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu / týden. U případů refrakterních na terapii může být dávka zvýšena na 20 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu / týden. V tom případě je však také nutno zvýšit frekvenci monitorovacích vyšetření. Pacient s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) má být odeslán na specializované pediatrické revmatologické pracoviště.

Použití u dětí mladších tří let se nedoporučuje, protože pro tuto populaci není dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti (viz bod 4.4).

#### *Cytostatická léčba*

Methotrexát je možno dávkovat p.o. až do dávky 30 mg/m<sup>2</sup>, zatímco vyšší dávkování má být podáváno parenterálně.

#### *Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin*

Methotrexát musí být u pacientů s poruchou funkce ledvin používán s opatrností. Dávka musí být upravena následujícím způsobem:

Clearance kreatininu (ml/min)

>50	100 % dávky
20 – 50	50 % dávky
< 20	methotrexát nesmí být použit

#### Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s významným probíhajícím nebo proběhlým jaterním onemocněním, zvláště alkoholického původu, musí být methotrexát použit pouze s velkou opatrností, pokud vůbec.

### 4.3 Kontraindikace

#### **Methotrexát je kontraindikován při:**

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažných a/nebo aktivních stávajících infekcích
- stomatitidě, vředech v gastrointestinálním traktu
- závažné poruše funkce jater
- závažné dysfunkci ledvin
- poruchách krvetvorného systému (např. po předchozí radioterapii nebo chemoterapii)
- imunodeficienci
- zvýšeném požívání alkoholu
- těhotenství, kojení (viz bod 4.6)
- současném očkování živými vakcínami.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Je třeba, aby se předepisující lékař ujistil, že pacient chápe, že přípravek Methotrexat Ebewe (methotrexát) se musí užívat pouze jednou týdně.

Pacienty je třeba poučit, že je nutné, aby dodržovali užívání přípravku jednou týdně.

#### *Toxicita*

Pacienti podstupující léčbu methotrexátem musí být pečlivě sledováni, protože existuje možnost výskytu závažných toxických reakcí (které mohou být fatální), tak mohou být známky možných toxických účinků zjištěny a vyhodnoceny s minimálním zpožděním.

Pacienti musí být informováni o možných přínosech a rizicích (včetně raných známek a příznaků toxicity) léčby methotrexátem. Dále je nutno je informovat o tom, že je nezbytné, aby se okamžitě poradili s lékařem, pokud se objeví příznaky intoxikace, a o tom, že příznaky intoxikace bude nutno následně sledovat (včetně laboratorních testů).

Vysazení methotrexátu nevede vždy k úplné remisi nežádoucích účinků.

U léčby methotrexátem je nutné, aby bylo možno stanovit sérové hladiny methotrexátu. Dávky přesahující 20 mg/týden mohou být spojeny s výrazným nárůstem toxicity, zvláště útlumu kostní dřeně.

Methotrexát je z **patologických akumulací tekutin v tělních dutinách** (tzv. „třetí prostor“), jako je ascites nebo pleurální výpotek, vylučován pouze pomalu, což vede k prodlouženému plazmatickému eliminačnímu poločasu a nepředpokládané toxicitě.

Tyto akumulace tekutin je nutno před léčbou methotrexátem odstranit, pokud možno punkcí.

#### *Gastrointestinální poruchy*

Pokud se objeví **ulcerózní stomatitida** nebo **průjem, hematemaze, černě zbarvená stolice** nebo **krev ve stolici**, je nutno léčbu přerušit, jinak by mohlo v důsledku perforace střeva dojít k hemoragické enteritidě a úmrtí.

#### *Krev a lymfatický systém*

Methotrexát může utlumovat **krvetořbu**, čímž může způsobit anemii, aplastickou anemii, pancytopenii, leukopenii, neutropenii a/nebo trombocytopenii.

Prvními známkami těchto život ohrožujících komplikací mohou být: horečka, bolesti v krku, vředy na ústní sliznici, chřipkovité obtíže, silné vyčerpání, epistaxe a krvácení do kůže.

Při léčbě neoplastických onemocnění se má v léčbě methotrexátem pokračovat, pouze pokud možné přínosy převáží nad riziky závažné myelosuprese.

Zejména při dlouhodobé léčbě starších pacientů byla hlášena **megaloblastová anemie**.

Ve stavu po léčbě **léčivými přípravky s kumulativní myelotoxicitou** i po **ozařování zahrnujícím kostní dřeň**, je nutno dbát na zhoršenou rezervu kostní dřene. Ta může vést ke zvýšené citlivosti kostní dřene vůči léčbě methotrexátem se zvýšeným útlumem krvetvorného systému.

Během dlouhodobé léčby methotrexátem se má v případě potřeby provádět biopsie kostní dřene.

Při **akutní lymfocytické leukémii** může methotrexát vyvolávat bolesti v levé horní části břicha (zánět obalů sleziny v důsledku rozpadu leukemických buněk).

#### *Jaterní funkce*

S ohledem na potenciální **hepatotoxické** účinky se doporučuje neužívat žádné další hepatotoxické léčivé přípravky ani léčivé přípravky, které se za hepatotoxické považují, a vyhýbat se alkoholu, popřípadě konzumaci alkoholu během léčby methotrexátem minimalizovat.

Methotrexát může vyvolat potenciální riziko akutní **hepatitidy** a chronické, potenciálně **fatální hepatotoxicity** (fibróza a cirhóza), které se však obvykle objevují pouze po dlouhodobém užívání. Často jsou pozorovány akutní vzestupy hladin jaterních enzymů. Ty jsou obvykle přechodné a asymptomatické a nejsou známkou následných jaterních onemocnění.

Methotrexát vyvolával **reaktivaci infekcí virem hepatitidy B** a **exacerbaci infekce virem hepatitidy C**, v některých případech fatální. K některým případům reaktive hepatitidy B došlo po vysazení methotrexátu. K vyhodnocení stávajícího onemocnění jater u pacientů s infekcí virem hepatitidy B nebo C v anamnéze je nutno provést klinické a laboratorní testy. Na základě těchto testů nemusí být u některých pacientů léčba methotrexátem vhodná.

Dále je s ohledem na možnou aktivaci potřebná zvláštní opatrnost při přítomnosti neaktivní chronické infekce, jako je herpes zoster nebo tuberkulóza.

Obecně je zvláštní opatrnost potřebná u pacientů se stávajícím inzulin-dependentním **diabetem mellitem**, protože se během léčby methotrexátem objevily ojedinělé případy jaterní cirhózy bez přechodného zvýšení hladin aminotransferáz.

#### *Renální funkce*

U pacientů s **poruchou funkce ledvin** lze léčbu methotrexátem provádět pouze se zvýšenou opatrností a při nízké dávce z důvodu opožděné eliminace u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Léčba methotrexátem může vést ke zhoršení renálních funkcí se zvýšením určitých laboratorních hodnot (kreatinin, močovina, kyselina močová v séru), což může vést k **akutnímu selhání ledvin**

s oligurií/anurií. To lze pravděpodobně přisoudit vysrážení methotrexátu a jeho metabolitů v renálních tubulech.

Toxicitu methotrexátu mohou zvyšovat stavy vedoucí k **dehydrataci**, jako je zvracení, průjem, stomatitida, a to v důsledku zvýšených hladin látky. V těchto případech je nutno zahájit podpurnou léčbu a podávání methotrexátu přerušit do odeznění příznaků.

#### *Nervový systém*

U pacientů léčených opakovaně vysokými dávkami methotrexátu se záchrannou léčbou kalcium-folinátem bez před předchozího **ozařování lebky** se objevila chronická **leukoencefalopatie**. U pacientů léčených methotrexátem perorálně byly případy leukoencefalopatie hlášeny.

#### *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.

#### *Plicní funkce*

U pacientů se **zhoršenými plicními funkcemi** je nutná zvláštní opatrnost.

**Plicní komplikace, pleurální výpotek, alveolitida nebo pneumonitida** s příznaky jako jsou suchý kašel, horečka, malátnost, kašel, bolest na hrudi, dušnost, hypoxemie a infiltráty na rentgenu hrudníku nebo nespecifická pneumonie objevující se během léčby methotrexátem mohou být známkami potenciálně nebezpečného poškození s případně fatálními následky. Biopsie plic poskytly různé nálezy (např. intersticiální edém, mononukleární infiltráty nebo nekaseifikující granulomy). Při podezření na tyto komplikace se léčba methotrexátem musí ihned přerušit, přičemž je nutné důkladné vyšetření, které by vyloučilo infekce a nádory. Methotrexátem navozená onemocnění plic se mohou objevit kdykoli během akutní léčby, nejsou vždy plně reverzibilní a byla hlášena při nízkých dávkách 7,5 mg/týden.

Kromě toho byla při užívání methotrexátu 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.

#### *Kůže a podkožní tkáň*

Po jednorázovém podání nebo po kontinuálním podávání methotrexátu byly hlášeny závažné, někdy fatální **kožní reakce**, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom).

Během souběžné léčby methotrexátem se mohou v důsledku **UV záření** exacerbovat psoriatické léze. Během užívání methotrexátu se může znovu objevit postradiační dermatitida a spálená kůže (tzv. „recall“ reakce).

#### *Imunitní systém*

Během léčby methotrexátem se mohou objevit potenciálně fatální **oportunní infekce**, včetně pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii*. U pacientů s plicními symptomy je nutno pneumonii vyvolanou *Pneumocystis jirovecii* vzít v úvahu.

Methotrexát může v důsledku svých možných účinků na imunitní systém zhoršit odpověď na **vaksinaci** a interferovat s výsledky imunologických testů (k vyhodnocení imunitní reakce).

Vakcinace během léčby methotrexátem mohou být neúčinné.

Kvůli zvýšenému riziku infekce nemají být během léčby methotrexátem podávány žádné **živé vakcíny**.

#### *Neoplasmata*

U pacientů s rychle rostoucími nádory může methotrexát, stejně jako jiná cytostatika, navodit **syndrom nádorového rozpadu**. Těmto komplikacím mohou předejít nebo je mohou zmírnit vhodná podpůrná a farmakologická opatření.

Během užívání methotrexátu v nízkých dávkách byl s četností méně často hlášen **výskyt maligních lymfomů**. V některých případech po přerušení léčby methotrexátem ustoupily. Pokud se lymfomy objeví, musí se proto nejprve ukončit léčba methotrexátem, a pouze pokud lymfom neustoupí, má být zahájena vhodná léčba. V novější studii nebylo možno zvýšenou incidenci výskytu lymfomů během léčby methotrexátem detekovat.

#### *Poruchy kosterní a svalové soustavy, pojivové tkáně a kostí*

**Radioterapie** během užívání methotrexátu může zvyšovat riziko nekrózy měkkých tkání nebo kostí.

#### *Suplementace kyselinou listovou*

Stavy **nedostatku folátu** mohou zvyšovat toxicitu methotrexátu (viz bod 4.5).

Užívání kyseliny listové nebo kyseliny folinové může snižovat toxicitu methotrexátu (gastrointestinální příznaky, stomatitida, alopecie a zvýšení hladin jaterních enzymů).

Před zahájením užívání přípravků s kyselinou listovou se doporučuje zkontrolovat hladiny vitamínu B<sub>12</sub>, protože užívání folátu může maskovat stav nedostatku vitamínu B<sub>12</sub>, zvláště u dospělých starších 50 let.

#### *Doporučené následné kontroly a bezpečnostní opatření*

**Před léčbou** je nutno provést následující vyšetření:

- úplný krevní obraz s diferenciálním počtem
- jaterní enzymy (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP)
- bilirubin
- sérový albumin
- renální retenční test (v případě potřeby s clearance kreatininu)
- sérologii na hepatitidu (A, B, C)
- v případě potřeby vyloučení tuberkulózy a rentgen hrudníku.

Při podezření na onemocnění plic (např. intersticiální pneumonii) nebo pokud jsou z prvního vyšetření relevantní referenční hodnoty, mohou být užitečné plicní funkční testy.

Nezbytné je pravidelné **sledování sérových hladin methotrexátu** v závislosti na použité dávce nebo léčebném protokolu, zejména během léčby vysokými dávkami methotrexátu a po jejím ukončení (viz také bod 4.9). Úpravou dávky methotrexátu a zavedením vhodných záchranných opatření lze toxicitu a potenciální mortalitu léčby methotrexátem významně snížit.

Pacienti trpící pleurálními výpotky, ascitem, okluzemi v gastrointestinálním traktu, pacienti s předchozí léčbou cisplatinou, dehydratovaní, se sníženým pH moči nebo s poruchou funkce ledvin jsou zvláště ohroženi vzestupem hladin methotrexátu nebo jejich opožděným poklesem a musí být pečlivě sledováni. U některých pacientů může rovněž docházet k opožděnému vylučování methotrexátu i bez uvedených zjevných důvodů. Tyto pacienty je nutno identifikovat do 48 hodin po léčbě, protože jinak může být toxicita methotrexátu ireverzibilní.

Během léčby methotrexátem se musí **průběžně sledovat krevní obraz** (denně až jednou týdně), včetně počtu trombocytů a leukocytů.

Před zahájením kombinované léčby zahrnující vysoké dávky methotrexátu musí být počty leukocytů a trombocytů nad minimálními hodnotami uvedenými v příslušném léčebném protokolu (leukocyty 1 000 až 1 500/ $\mu$ l, trombocyty 50 000 až 100 000/ $\mu$ l).

Minimální počty cirkulujících leukocytů, neutrofilů a trombocytů se obvykle objevují mezi 5 a 13 dny po *i.v.* podání methotrexátu (s obnovou mezi 14 až 28 dny). Leukocyty a neutrofilie mohou případně vykazat poklesy dva, první mezi 4. a 7. dnem a druhé minimum po 12 až 21 dnech, poté následuje obnova.

V pravidelných intervalech je nutno provádět **testy jaterních a renálních funkcí i analýzu moči**.

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 přerušeni 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 inzulin-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.

Druhý a třetí den se doporučuje **sledování hladin kreatininu, močoviny a elektrolytů**, aby se v časném stádiu diagnostikovala bezprostřední porucha vylučování methotrexátu.

Pokud existuje důkaz **poruchy funkce ledvin** (např. výrazné nežádoucí účinky předchozí léčby methotrexátem nebo obstrukce močových cest), je nutno stanovit clearance kreatininu.

Při zvýšení hodnot kreatininu je nutno snížit dávku. Při hodnotách sérového kreatininu  $> 2$  mg/dl se léčba methotrexátem nemá zahajovat. Při hraničních renálních funkcích (např. ve vyšším věku) musí být sledování pečlivé. To platí zejména při podávání dalších léčivých přípravků, které mohou zhoršit vylučování methotrexátu, vyvolat nefrotoxicitu (např. nesteroidní antirevmatika) nebo vést k poruchám krevetvorby.

Každý den je **nutno prohlížet ústní dutinu a hltan** s ohledem na narušení sliznic.



**Zvláště přísné sledování** pacienta se vyžaduje při předchozí intenzivní radioterapii, zhoršeném celkovém stavu a při nízkém nebo vysokém věku.

**Častější kontroly** mohou být nezbytné při zahajování léčby, změně dávky nebo během epizod zvýšeného rizika zvýšených hladin methotrexátu (např. dehydratace, porucha funkce ledvin, další nebo zvýšené souběžné podávání léčivých přípravků, jako jsou nesteroidní antirevmatika).

#### Fertilita

Bylo hlášeno, že methotrexát u člověka během léčby a po krátké období po jejím přerušení způsobuje narušení fertility, oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu 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 fetální malformace. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možné účinky na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6). Před užíváním přípravku Methotrexat Ebewe je nutné u neonkologických 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.

#### Použití u dětí a dospívajících

Při používání methotrexátu k léčbě dětí je nutná zvláštní opatrnost. Léčba se musí řídit léčebnými protokoly vyvinutými speciálně pro děti.

#### Použití u starších pacientů

Zvláštní opatrnost je rovněž potřebná u starších pacientů. Tito pacienti mají být v krátkých intervalech vyšetřováni na rané známky toxicity.

Klinická farmakologie methotrexátu u starších pacientů nebyla dosud zcela prozkoumána. Dávku methotrexátu je nutno upravit na základě jaterních a renálních funkcí snížených v důsledku vyššího věku. Pro starší pacienty (od 55 let věku) byly vyvinuty částečně modifikované léčebné protokoly, např. k léčbě ALL.

Přípravek Methotrexat Ebewe obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Před podáním přípravku Methotrexat Ebewe je nutno vyloučit těhotenství.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současném podávání s methotrexátem antagonizuje L-asparagináza účinky methotrexátu.

Cholestyramin může zvyšovat nerenální eliminaci methotrexátu přerušением enterohepatální cirkulace.

Současné podávání **erytrocytových koncentrátů** a methotrexátu vyžaduje zvláštní sledování pacientů, protože v důsledku prodloužených vysokých sérových koncentrací methotrexátu může dojít ke zvýšené toxicitě.

Současné podávání **léčivých přípravků vyvolávajících nedostatek folátu** (např. sulfonamidů, trimethoprim-sulfamethoxazolu) může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Zvláštní opatrnosti je proto rovněž třeba při již existujícím nedostatku kyseliny listové.

Na druhou stranu, souběžné podávání **léčivých přípravků obsahujících kyselinu listovou a vitamínových přípravků obsahujících kyselinu listovou nebo její deriváty** může účinnost methotrexátu narušit.

Při pravidelné konzumaci alkoholu nebo při podávání jiných hepatotoxických léčivých přípravků, např. **azathioprinu, leflunomidu, retinoidů, sulfasalazinu**, může být **hepatotoxicita** methotrexátu zvýšena. Pacienti, kteří navíc užívají hepatotoxické léčivé přípravky, musí být pečlivě sledováni. Během léčby methotrexátem je nutno se vyhýbat konzumaci alkoholu.

V ojedinělých případech u pacientů s herpes zoster nebo s postherpetickou neuralgií, kteří současně užívali methotrexát, vedly **kortikosteroidy** k diseminovanému herpes zoster.

Kombinované užívání methotrexátu s **leflunomidem** může zvyšovat riziko pancytopenie.

Současné užívání **merkaptopurinu** a methotrexátu může zvyšovat plazmatické hladiny merkaptopurinu, proto může být během současného užívání nezbytné upravit dávku.

Ve studii na zvířatech vedly **nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně kyseliny salicylové**, ke snížení tubulární sekrece methotrexátu, a tím ke zvýšení toxicity v důsledku jeho zvýšených hladin. Proto se NSAID a methotrexát v nízkých dávkách smějí používat současně pouze opatrně.

V klinických studiích, kde byly NSAID a kyselina salicylová podávány jako souběžná léčba pacientům s revmatoidní artritidou, však nebylo žádné zvýšení nežádoucích účinků pozorováno. Léčba revmatoidní artritidy takovými léčivými přípravky může během léčby nízkými dávkami methotrexátu pokračovat, nicméně pouze pod pečlivým lékařským dohledem.

Při současném podávání NSAID a zejména vysokých dávek methotrexátu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně úmrtí, neočekávaně silného útlumu kostní dřeně, aplastické anemie a gastrointestinální toxicity.

Za přítomnosti rizikových faktorů, např. hraniční renální funkce, se současné podávání NSAID a methotrexátu nedoporučuje.

Současné podávání methotrexátu a **základních terapeutik** (např. sloučeniny zlata, penicilamin, hydroxychlorochin, sulfasalazin, azathioprin, cyklosporin) nebylo hodnoceno, přičemž zvýšení toxických účinků methotrexátu nelze vyloučit.

Kombinace methotrexátu a sulfasalazinu může účinky methotrexátu zesilovat, protože **sulfasalazin** vyvolává inhibici syntézy kyseliny listové. To může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, i když v několika studiích byl tento účinek pozorován pouze u jednotlivých pacientů.

**Perorální antibiotika**, jako jsou tetracykliny, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika, mohou snižovat absorpci methotrexátu ve střevě nebo ovlivňovat enterohepatální cirkulaci inhibicí střevní mikroflóry a bakteriálního metabolismu methotrexátu.

**Peniciliny a sulfonamidy** mohou v ojedinělých případech snižovat renální clearance methotrexátu, takže může dojít ke zvýšení sérových koncentrací methotrexátu provázených hematologickou a gastrointestinální toxicitou.

Renální tubulární sekrece se snižuje **ciprofloxacinem**; podávání methotrexátu s tímto léčivým přípravkem se musí pečlivě sledovat.

**Pyrimethamin** nebo **kotrimoxazol** používané v kombinaci s methotrexátem mohou vyvolat pancytopenii, pravděpodobně aditivní inhibicí reductázy kyseliny dihydrolistové v důsledku působení těchto látek a methotrexátu (interakce mezi sulfonamidy a methotrexátem viz výše).

Současné podávání **inhibitorů protonové pumpy** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) může vést k opožděné nebo inhibované renální eliminaci methotrexátu, a tím ke zvýšeným plazmatickým hladinám methotrexátu s klinickými známkami a příznaky toxicity methotrexátu. Opatrnost je třeba zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Methotrexát může snižovat clearance **theofylinu**. Proto je nutno při současném podávání s methotrexátem hladiny theofylinu sledovat.

Následující léčivé přípravky mohou zvýšit biologickou dostupnost methotrexátu (nepřímé zvýšení dávky) a zvýšit jeho toxicitu v důsledku **vytěsnění methotrexátu z vazby na plazmatické proteiny**: deriváty aminofenazonu, kyselina para-aminobenzoová, barbituráty, doxorubicin, perorální kontracepce, fenybutazon, fenytoin, probenecid, salicyláty, sulfonamidy, tetracykliny, trunkvilizéry, deriváty sulfonylmočoviny, peniciliny, pristinamycin a chloramfenikol. Současné podávání methotrexátu je proto nutno pečlivě sledovat.

Následující léčivé přípravky mohou vést ke **snížení tubulární sekrece** a v důsledku toho ke zvýšení toxicity methotrexátu, zejména v rozmezí nízkých dávek: kyselina para-aminohippurová, nesteroidní protizánětlivé léky, probenecid, salicyláty, sulfonamidy a další slabé organické kyseliny. Současné podávání methotrexátu je proto nutno pečlivě sledovat.

Během (**před**)léčby **léčivými přípravky spojenými s možností nežádoucích účinků na kostní dřeň** (např. deriváty aminofenazonu, chloramfenikol, fenytoin, pyrimethamin, sulfonamidy, trimethoprim-sulfamethoxazol, cytostatika) je nutno dbát na možnost výrazných poruch krvetvorby v důsledku léčby methotrexátem.

Při současném podávání **triamterenu** a methotrexátu byl popsán útlum kostní dřeně a snížené hladiny folátu.

**Živé vakcíny** se během léčby methotrexátem nesmí podávat (viz bod 4.4).

Bylo hlášeno, že současné podávání **levetiracetamu** a methotrexátu snižuje clearance methotrexátu, což vede ke zvýšeným/prodlouženým koncentracím methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. U pacientů léčených současně těmito dvěma léčivými přípravky je nutno pečlivě sledovat hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi.

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací 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 člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku kongenitálních malformací (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

Methotrexát má u člověka silně teratogenní účinky, přičemž v případě expozice během těhotenství existuje zvýšené riziko spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a kongenitálních malformací.

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen léčených methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 22,5 % 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) oproti 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 kongenitálních malformací, zejména u dávek běžně užívaných v 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 v prvním 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.

#### 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 musí 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.

#### Kojení

Jelikož je methotrexát vylučován do mateřského mléka a může mít toxické účinky na kojené dítě, je kojení během léčby kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud je zvažováno použití léčiva během období kojení, musí být kojení před zahájením léčby ukončeno.

#### Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, poruchu menstruace 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

Jelikož se během užívání methotrexátu mohou objevit nežádoucí účinky na centrální nervový systém, jako je únava a závratě, může být v ojedinělých případech schopnost řídit a/nebo obsluhovat stroje zhoršena. To ve zvýšené míře platí ve spojení s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt a závažnost nežádoucích účinků závisí na dávce, způsobu podání a trvání podávání methotrexátu. Jelikož se však závažné nežádoucí účinky mohou vyskytnout i kdykoliv při nízkých dávkách, je nezbytné, aby lékař monitoroval pacienta pravidelně v krátkých intervalech. Pokud dojde k rozpoznání nežádoucích účinků včas, je většina z nich reverzibilní.

Některé z níže uvedených závažných nežádoucích účinků však mohou ve velmi vzácných případech vést k náhlému úmrtí.

Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou, je potřeba snížit dávku nebo přerušit léčbu v závislosti na jejich závažnosti a intenzitě a přijmout příslušná opatření (viz bod 4.9). Pokud je léčba methotrexátem obnovena, je třeba v ní pokračovat s opatrností, po pečlivém vyhodnocení nezbytnosti léčby a se zvýšenou opatrností vzhledem k možnému znovuobjevení toxicity.

Dávku omezujícími toxickými účinky jsou obvykle myelosuprese a mukositida. Jejich závažnost závisí na dávce, způsobu podání a trvání podávání methotrexátu. Mukositida se objevuje přibližně 3 až 7 dní po podání methotrexátu, leukopenie a trombocytopenie se objevují 5 až 13 dní po podání methotrexátu. Myelosuprese a mukositida jsou u pacientů s nenarušenými eliminačními mechanismy obecně reverzibilní do 14 dnů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou trombocytopenie, leukopenie, bolest hlavy, vertigo, kašel, ztráta chuti k jídlu, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, ulcerózní stomatitida (zvláště během prvních 24 až 48 hodin po podání methotrexátu), zvýšení hladin jaterních enzymů a bilirubinu, alopecie, snížená clearance kreatininu, únava a malátnost.

První známkou toxicity je obvykle ulcerózní stomatitida.

Frekvence nežádoucích účinků v této tabulce je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Další podrobnosti jsou uvedeny pod tabulkou.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Herpes zoster	Oportunní infekce, které mohou být smrtelné	Sepse (včetně letální sepse)	Herpes simplex, hepatitis, kryptokokóza, histoplazmóza, cytomegalovi	Pneumonie, reaktivace infekce virem hepatitidy B, exacerbace infekce vyvolané virem

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
					rové infekce, včetně pneumonie, disseminovaný herpes simplex, nokardióza, pneumonie vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i> *	hepatitidy C
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			Maligní lymfom*			
<b>Poruchy krve a lymfatického systému*</b>	Trombocytopenie, leukopenie	Anemie, pancytopenie, myelosuprese, agranulocytóza		Megaloblastová anemie	Aplastická anemie, eosinofilie, neutropenie, lymfadenopatie (částečně reverzibilní), lymfoproliferativní onemocnění (viz popis níže) (částečně reverzibilní)	
<b>Poruchy imunitního systému*</b>			Alergické reakce až anafylaktický šok, imunosuprese		Hypogamaglobulinemie	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Diabetes mellitus			
<b>Psychiatrické poruchy</b>			Deprese	Změny nálady, přechodné poruchy percepce		
<b>Poruchy nervového</b>	Bolest hlavy,	Ospalost, parestezie	Hemiparéza, zmatenost	Paréza, poruchy	Myastenie a bolest v	Neurotoxita, arachnoiditida,

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>systému</b>	vertigo			řeči včetně dysartrie a afázie, leukoencefalopatie	končetinách, dysgeuzie (kovová pachuť), akutní aseptická meningitida, meningismus (paralýza, zvracení), syndrom hlavového nervu, parestezie / hypestezie	paraplegie, stupor, ataxie, demence, zvýšení tlaku cerebrospinální tekutiny
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida		Postižení zraku (částečně závažné), závažná trombóza retinální žíly	Periorbitální edém, blefaritida, epifora, fotofobie, přechodná slepota, ztráta zraku	
<b>Srdeční poruchy</b>					Perikarditida, perikardiální výpotek, perikardiální tamponáda	
<b>Cévní poruchy</b>			Vaskulitida, alergická vaskulitida	Hypotenze, tromboembolické příhody (včetně arteriální trombózy, cerebrální trombózy, tromboflebitidy, hluboké žilní trombózy)		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*</b>	Kašel	Plicní komplikace v důsledku intersticiální alveolitidy/pneumonitidy a související úmrtí (bez ohledu na dávku a trvání léčby methotrexátem)	Plicní fibróza, pleurální výpotek	Faryngitida, respirační zástava, plicní embolie	Chronická intersticiální plicní nemoc, reakce s kašlem, dušností a patologickými nálezy v plicních funkčních testech podobající se	Plicní alveolární krvácení**, bolest na hrudi, hypoxie

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		m).			asthma bronchiale	
<b>Gastrointestinální poruchy*</b>	Ztráta chuti k jídlu, průjem (zejména během prvních 24 až 48 hodin po podání methotrexátu), bolest břicha, nauzea, zvracení, ulcerózní stomatitida (zejména během prvních 24 až 48 hodin po podání methotrexátu)		Gastrointestinální vředy a krvácení, pankreatitida	Enteritida, gingivitida, meléna	Hematemeze	Neinfekční peritonitida, perforace střeva, glositida
<b>Poruchy jater a žlučových cest*</b>	Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALAT [GPT], ASAT [GOT], alkalické fosfatázy a bilirubinu)		Hepatotoxicita, hepatosteatóza, chronická jaterní fibróza a cirhóza, pokles hladiny sérového albuminu	Akutní hepatitida	Akutní nekróza jater, akutní degenerace jater, selhání jater	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně*</b>	Alopecie	Exantém, erytém, svědění, fotosenzitivita, kožní ulcerace	Stevens-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)*, jako závažné projevy toxicity; herpetiformní kožní vyrážka, kopřivka, zvýšená pigmentace	Akné, petechie, ekchymóza, erythema multiforme, erythematózní vyrážky, zvýšená pigmentace nehtů, onycholýza	Furunkulóza, teleangiektázie, akutní paronychie	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), dermatitida, kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida



	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
			kůže, nodulóza, zhoršené hojení ran			
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Artralgie, myalgie, osteoporóza	Únavová zlomenina		Osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferat ivních onemocněních)
<b>Poruchy ledvin a močových cest*</b>	Snížená clearance kreatininu		Nefropatie, selhání ledvin, cystitida s ulcerací (případně s hematurií), porucha močení, dysurie, oligurie, anurie	Hyperurike mie, zvýšené koncentrace močoviny a kreatininu v séru, azotemie	Hematurie, proteinurie	
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</b>			Abnormality plodu	Potrat	Úmrtí plodu	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Vaginální zánět a ulcerace	Přechodná oligospermi e, přechodné poruchy menstruace	Porucha oogeneze/spe rmatogeneze *, neplodnost*, poruchy cyklu, ztráta libida, impotence, vaginální výtok, gynekomasti e	Urogenitální dysfunkce
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava, malátnost		Pyrexie			Třesavka, edém

\* Informace o závažných nežádoucích účincích viz bod 4.4

\*\* Byla hlášena při léčbě methotrexátem v revmatologických a souvisejících indikacích

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování, někdy fatální, kdy byla týdenní dávka perorálního methotrexátu nesprávně užívána denně. V těchto případech byly často hlášenými příznaky hematologické a gastrointestinální reakce.

Např. leukopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, myelosuprese, mukositida, stomatitida, vředy v ústech, nauzea, zvracení, ale také gastrointestinální ulcerace a krvácení. V některých případech nebyly přítomny žádné známky intoxikace.

Rovněž existují hlášení úmrtí v důsledku předávkování. V těchto případech byla rovněž hlášena sepe, septický šok, selhání ledvin a aplastická anemie.

#### **Terapeutická opatření při předávkování**

Jako specifické antidotum k zabránění a léčbě toxických nežádoucích účinků methotrexátu je k dispozici kalcium-folinát.

Při poklesu leukocytů po nízkých dávkách methotrexátu lze ihned injikovat *i.v.* nebo *i.m.* 6 až 12 mg kalcium-folinátu, a poté následně několikrát (nejméně 4krát) stejnou dávku ve 3-6hodinových intervalech.

Účinnost kalcium-folinátu se snižuje s prodlužujícím se intervalem mezi podáním methotrexátu a podáním kalcium-folinátu. Ke stanovení optimální dávky a trvání podávání kalcium-folinátu je nezbytné sledovat sérové hladiny methotrexátu.

Při masivním předávkování může být nezbytná hydratace a alkalizace moči, aby se zamezilo vysrážení methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech.

Pokud je intoxikace způsobena výrazně opožděnou eliminací (sérové hladiny methotrexátu), např. v důsledku akutní renální nedostatečnosti, lze zvážit hemodialýzu a/nebo hemoperfuzi.

Účinné clearance methotrexátu bylo dosaženo pomocí hemodialýzy pomocí vysokoprůtokového dialyzátoru.

Standardní hemodialýza ani peritoneální dialýza ke zlepšené eliminaci methotrexátu nevedly.

U pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, psoriatickou artritidou nebo s psoriasis vulgaris může podávání kyseliny listové nebo folinové snížit toxicitu methotrexátu (gastrointestinální symptomy, zánět sliznice dutiny ústní, vypadávání vlasů a zvýšení hladin jaterních enzymů), viz bod 4.5. Před podáním přípravků s kyselinou listovou se doporučuje sledování hladin vitamínu B12, protože kyselina listová může maskovat stávající nedostatek vitamínu B12, zejména u dospělých pacientů starších 50 let.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:  
ostatní imunosupresiva, ATC kód: L04AX03

Methotrexát je antagonist kyseliny listové a patří do skupiny cystostatik označovaných jako antimetabolity. Působí kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolát reduktázy a tím inhibuje syntézu DNA. Zatím není známo, zda je účinnost methotrexátu v léčbě psoriázy, psoriatické artritidy a chronické polyartritidy vyvolána protizánětlivým nebo imunosupresivním účinkem, a v jaké míře k těmto účinkům přispívá methotrexátem indukované zvýšení extracelulární hladiny adenosinu v zánětlivém místě.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je methotrexát absorbován z gastrointestinálního traktu. Pokud je podáván v nízkých dávkách (7,5 mg/m<sup>2</sup> až 80 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu), má průměrnou biologickou dostupnost zhruba 70 %, i když jsou možné jak individuální, tak mezidruhové odchylky 25-100 %.

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1-2 hodiny. Subkutánní, intravenózní a intramuskulární podání vykazovalo podobnou biologickou dostupnost. 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; při vysokých dávkách (300 mg/kg tělesné hmotnosti) byly v likvoru nalezeny koncentrace mezi 4 a 7 µg/ml. Konečný eliminační poločas je v průměru 6-7 hodin a vykazuje značnou variabilitu (3-17 hodin). Biologický poločas může být prodloužen až čtyřikrát u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotek, ascites). Přibližně 10 % podané dávky methotrexátu je metabolizováno intrahepatálně. Hlavním metabolitem je 7-hydroxymethotrexát.

Vylučování probíhá hlavně v nezměněné formě primárně glomerulární filtrací a aktivní sekrecí v proximálním tubulu. Přibližně 5 až 20 % methotrexátu a 1 až 5 % 7-hydroxymethotrexátu je vylučováno žlučí. Dochází k výraznému enterohepatálnímu oběhu.

Při renální insuficienci je eliminace významně prodloužena. Není známo, zda hepatální insuficience vyvolává snížení eliminace methotrexátu.

Methotrexát prochází placentou u potkanů a opic.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Chronická toxicita

Studie chronické toxicity u myší, potkanů a psů ukázaly toxický účinek ve formě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity.

#### Mutagenní a karcinogenní potenciál

Dlouhodobé studie u potkanů, myší a křečků neukázaly žádný tumorigenní potenciál methotrexátu. Methotrexát vyvolává genové a chromozomální mutace jak in vitro, tak in vivo. U člověka se předpokládá mutagenní účinek.

#### Reprodukční toxicita

Teratogenní účinek byl zjištěn u čtyř druhů (potkani, myši, králíci, kočky). U opic druhu rhesus se nevyskytly žádné malformace srovnatelné s člověkem.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohdrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Bramborový škrob  
Mikrokrystalická celulóza  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC blistr uzavřený hliníkovou fólií.

Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablety:	20, 25, 30, 50 nebo 100 tablet
Methotrexat Ebewe 5 mg tablety:	20 nebo 50 tablet
Methotrexat Ebewe 10 mg tablety:	10, 15, 30 a 50 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Rakousko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLA**

Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablety:	44/270/10-C
Methotrexat Ebewe 5 mg tablety:	44/271/10-C
Methotrexat Ebewe 10 mg tablety:	44/272/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. 3. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 9. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 7. 2023