

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Trexan 10 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje methotrexatum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 36,6 mg laktosy (jako monohydrát laktosy)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Žluté, konvexní tablety ve tvaru tobolky s půlicí rýhou s vyrytým „M 10“ na jedné straně, o délce 8 mm a šířce 4,5 mm

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Aktivní revmatoidní artritida u dospělých pacientů

Závažná, nereagující, invalidizující psoriáza, která dostatečně nereaguje na jiné formy léčby, jako je fototerapie, PUVA a retinoidy, a závažná psoriatická artritida u dospělých pacientů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Revmatoidní artritida a psoriáza

Trexan 10 mg tablety 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 10 mg tablety**

**V rámci léčby revmatických onemocnění, psoriázy nebo psoriatické artritidy se přípravek Trexan musí užívat pouze jednou týdně. Nesprávné dávkování přípravku Trexan 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.

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

Pro některé doporučené dávky je vhodnější použít jinou sílu přípravku, která je dostupná na trhu.

#### Revmatoidní artritida

Obvyklá dávka je 7,5-15 mg jednou týdně. Dávka může být postupně upraveno, aby se dosáhlo optimálního účinku, ale neměla by být překročena celková týdenní dávka 20 mg. Po dosažení odpovědi by mělo dojít ke snížení na nejnižší možnou účinnou dávku, které je ve většině případů dosaženo během 6 týdnů.

#### Psoriáza

Před zahájením léčby je doporučeno 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. Po dosažení odpovědi by mělo dojít ke snížení na nejnižší možnou účinnou dávku, které je ve většině případů dosaženo během 4 až 8 týdnů.

Pacient by měl být plně seznámen s rizikem léčby a lékař musí věnovat zvláštní pozornost projevům jaterní toxicity prováděním funkčních jaterních testů před zahájením léčby a opakovaně ve 2 až 4 měsíčních intervalech během léčby. Cílem léčby je po dosažení optimální klinické odpovědi snížení dávkování léku na nejnižší možné množství a co nejdelší možné prodloužení klidové fáze. Používání methotrexátu by mělo umožnit návrat ke konvenční topické terapii, která by měla být podporována.

#### Podávání starším pacientům

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

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům se současným nebo prodělaným jaterním onemocněním, zvláště způsobeným alkoholem, musí být methotrexát podáván s velikou opatrností (viz body 4.3 a 4.4).

#### 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 má být upravena následujícím způsobem:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30 viz body 4.3 a 4.4	Trexan nesmí být použit

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

Jelikož poločas methotrexátu může být u pacientů se třetím distribučním prostorem prodloužen až na čtyřnásobek normální délky, může být nutné snížení dávky nebo, v některých případech, přerušení podávání methotrexátu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná porucha funkce jater.

Závažná porucha funkce ledvin.

Předcházející krevní dyskrázie, jako je např. hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo závažná anémie.

Alkoholismus.

Závažná akutní nebo chronická infekce a imunodeficitní syndrom.

Stomatitida, vředy v dutině ústní a známá aktivní gastrointestinální vředová choroba

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6.).

Během léčby methotrexátem nesmí být současně prováděno očkování živými vakcínami.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávkování při léčbě revmatoidní artritidy, psoriázy a psoriatické artritidy:

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 Trexan se musí užívat pouze jednou týdně.

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

##### Upozornění

Methotrexát smějí používat pouze lékaři se zkušenostmi s chemoterapií antimetabolity.

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.

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 (včetně 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 nízkými dávkami methotrexátu (viz body 4.2 a 4.3).

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).

Současné užívání s hepatotoxickými nebo hematotoxickými léky (DMARD – onemocnění modifikující antirevmatické léky, např. leflunomid) není doporučeno.

Může se objevit akutní nebo chronická intersticiální pneumonie, často s eozinofilií, a byla hlášena úmrtí. Typické příznaky zahrnují dušnost, kašel (zvláště suchý, neproduktivní kašel), bolest na prsou a horečku, pacienty je třeba kontrolovat při každé návštěvě. Pacienti musejí být informováni o riziku pneumonitidy a o nutnosti okamžitě informovat lékaře při výskytu trvalého kašle a dušnosti. U pacientů s příznaky pneumonie musí být léčba methotrexátem vysazena a je nutné provést vyšetření (včetně RTG) k vyloučení infekce a tumorů. Pokud methotrexát vyvolá plicní onemocnění, musí být zahájena léčba kortikosteroidy a léčba methotrexátem nesmí být obnovena.

Methotrexátem vyvolaná 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).

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.

Při léčbě psoriázy methotrexátem byla hlášena úmrtí.

Použití methotrexátu při léčbě psoriázy musí být omezeno na pacienty s těžkou nezvládnutelnou invalidizující nemocí, kteří adekvátně nereagují na jiné formy léčby a pouze v případě potvrzení diagnózy biopsií a/nebo dermatologickou konzultací.

Před zahájením léčby, během léčby i po ukončení terapie musí být pečlivě kontrolován celý krevní obraz. Pokud se objeví klinicky významný pokles počtu bílých krvinek nebo destiček, methotrexát musí být okamžitě vysazen. Pacienti musejí být poučeni, aby hlásili všechny příznaky nebo známky infekce.

Methotrexát může působit hepatotoxicky, zvláště ve vysokých dávkách a po prolongovaném podávání. Byla hlášena atrofie jater, nekróza, cirhóza, tukové změny a periportální fibróza. Jelikož se změny mohou objevit bez předchozích příznaků gastrointestinální nebo hematologické toxicity, je důležité kontrolovat jaterní funkce před zahájením léčby a pravidelně během léčby.

#### Jaterní testy

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 zvláště opatrně, protože během léčby methotrexátem se v ojedinělých případech rozvinula jaterní cirhóza, aniž by došlo k jakémukoli zvýšení hladin aminotransferáz.

Funkci ledvin je nutné pečlivě sledovat na základě testů renálních funkcí a analýzy moči před léčbou, během léčby a po ukončení terapie. V případě zvýšené hladiny sérového kreatininu je nutné dávku methotrexátu snížit. Jelikož je methotrexát vylučován především ledvinami, v případě poruchy funkce ledvin se mohou očekávat jeho zvýšené koncentrace, které mohou vyvolat závažné nežádoucí účinky. V případech možné poruchy funkce ledvin (např. u starších pacientů) je nutné pečlivé monitorování. To je důležité především při současném podávání léků ovlivňujících vylučování methotrexátu, způsobujících poškození ledvin (např. NSAID) a léků, které mohou způsobit poruchy krve tvorby. U pacientů s poruchou funkce ledvin není současné podávání NSAID doporučeno. Toxicitu methotrexátu může zvýšit také dehydratace.

Průjem a ulcerativní stomatitida jsou častými toxickými účinky a vyžadují přerušeni léčby, jinak se může objevit hemoragická enteritida a smrt v důsledku proděravění střeva. Pokud se objeví hemateméza, černě zbarvená stolice či krev ve stolici, musí se léčba methotrexátem ukončit.

Také stavy vedoucí k dehydrataci, jako je zvracení, průjem nebo stomatitida, mohou v důsledku zvýšené hladiny léčivé látky zvyšovat toxicitu methotrexátu. V těchto případech je až do ústupu symptomů nutné léčbu methotrexátem přerušit. Je důležité, aby byla do 48 hodin po zahájení terapie zjištěna jakákoli vyšší hladina léčivé látky, jinak může dojít k ireverzibilní toxicitě methotrexátu.

Methotrexát působí imunosupresivně a imunologická odpověď na současnou vakcinaci může být snížena. Proto během léčby nesmí docházet k očkování živými vakcínami.

Imunosupresivní účinek methotrexátu musí být vzat v úvahu v případě, kdy imunitní odpověď pacienta je důležitá nebo nezbytná. Zvláštní pozornosti je třeba v případě inaktivní chronické infekce (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C), která může být aktivována.

Před zahájením léčby methotrexátem je doporučeno provést RTG vyšetření hrudníku.

Pleurální výpotky a ascity musí být odstraněny drenáží před zahájením léčby methotrexátem.

Při současném užívání methotrexátu (obvykle ve vysokých dávkách) a některých nesteroidních antiflogistik (NSAID) byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně úmrtí.

Při léčbě revmatoidní artritidy může pokračovat léčba kyselinou acetylosalicylovou a nesteroidními antiflogistiky (NSAID), tak jako nízkými dávkami steroidů. Přesto musí být bráno v úvahu, že současné užívání NSAID a methotrexátu může zvýšit riziko toxicity. U pacientů s terapeutickou odpovědí na léčbu methotrexátem může být dávka steroidů postupně snížena.

Interakce mezi methotrexátem a jinými antirevmatiky, jako je zlato, penicilamin, hydroxychlorochin, sulfasalazin a dalšími cytotoxickými léčivými nebyly úplně prostudovány a současné užívání může znamenat zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků. Ostatní léčba a fyzioterapie mohou pokračovat beze změny.

Současné užívání antagonistů folátu jako je trimetoprim/sulfamethoxazol způsobilo ve vzácných případech akutní megaloblastickou pancytopenii.

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 dospělých od 50 let věku, protože užívání kyseliny listové může maskovat nedostatek vitamínu B12.

Vzhledem k tomu, že se u pacientů s nádorovým onemocněním léčených methotrexátem vyskytly případy encefalopatie/leukoencefalopatie, nelze jejich výskyt vyloučit ani u pacientů bez onkologických indikací.

#### 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.

#### 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 ovlivňuje 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 defekty plodu. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možná rizika vlivu na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6). Před užitím přípravku Trexan je nutné 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.

### Opatření

Před zahájením léčby nebo obnovením léčby po období klidu musejí být zhodnoceny funkce ledvin, jater a kostní dřeně a to anamnesticky, fyzikálním vyšetřením a laboratorními testy.

Systémová toxicita methotrexátu může také být zvýšena u pacientů s renální dysfunkcí, ascity nebo jinými výpotky, vlivem prodlouženého sérového poločasu

U pacientů užívajících nízké dávky methotrexátu se mohou objevit maligní lymfomy, v tomto případě musí být léčba ukončena. Potlačení lymfomu ukazuje na spontánní regresi vyžadující zahájení cytotoxické léčby.

Pacienti v průběhu léčby musejí být velmi pečlivě kontrolováni, aby příznaky možné toxicity nebo nežádoucích účinků byly odhaleny a zhodnoceny s minimálním zpožděním. Předchozí vyšetření a periodické hematologické kontroly jsou nezbytné pro bezpečné užití methotrexátu při chemoterapii, jelikož jeho častým účinkem je hematopoetická suprese. Ta se může objevit bez varovných příznaků při zdánlivě bezpečném dávkování, a při jakémkoli vážném pokles počtu krevních tělísek je nutné okamžitě přerušit léčbu methotrexátem a zahájit vhodnou terapii.

Obecně jsou následující laboratorní testy doporučeny jako součást nezbytného klinického zhodnocení a vhodného monitorování pacienta užívajícího methotrexát: kompletní hemogram, hematokrit, rozbor moči, funkční testy ledvin, funkční testy jater a RTG vyšetření.

Cílem je zjistit jakoukoli orgánovou dysfunkci nebo systémové poškození. Testy musejí být provedeny jak před zahájením léčby a ve vhodných intervalech během léčby, tak i při ukončení léčby.

Methotrexát je po absorpci částečně vázán na sérový albumin a jeho toxicita může být zvýšena jeho vytěsněním jiným lékem jako např. salicyláty, sulfonamidy, fenytoinem a některými antibakteriálními léky jako je tetracyklin, chloramfenikol a para-aminobenzoová kyselina. Tyto léky, zvláště salicyláty a sulfonamidy, tak jako antibakteriální léky, hypoglykemika a diuretika nesmějí být současně s methotrexátem podávány do doby, než bude znám význam této interakce.

Vitaminové přípravky obsahující kyselinu listovou nebo její deriváty mohou změnit reakci na methotrexát.

Methotrexát musí být užíván s extrémní opatrností u pacientů s přítomností/anamnézou infekce, peptického vředu, ulcerózní kolitidy, vyčerpaných pacientů a pacientů vyššího věku. Použití u pacientů s aktivní gastrointestinální vředovou chorobou je kontraindikováno. Pokud se během léčby objeví vážná leukopénie, může se objevit bakteriální infekce a stát se velmi nebezpečnou. Obvykle je v tomto případě léčba methotrexátem přerušena a zahájena léčba antibiotiky. V závažných případech útlumu kostní dřeně může být nezbytná infuze krve nebo krevních destiček.

### Fotosenzitivita

U některých osob užívajících methotrexát byla pozorována fotosenzitivita projevující se přehnanou reakcí na spálení sluncem (viz bod 4.8). Je třeba se vyhnout vystavení intenzivnímu slunečnímu nebo UV záření, pokud to není klinicky indikováno. Pacienti by měli používat přiměřenou sluneční ochranu, aby se chránili před intenzivním slunečním zářením.

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktosy, vrozenou deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

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

Po absorpci je methotrexát částečně vázán na sérový albumin. Některé léky (např. salicyláty, sulfonamidy, fenybutazon, fenytoin, barbituráty, trankvilizéry, perorální antikoncepce, deriváty aminofenazonu, kyselina p-aminobenzoová, thiazidová diuretika, perorální antidiabetika a doxorubicin) tuto vazbu snižují. V případě současného užívání se může toxicita methotrexátu zvýšit. Jelikož probenecid a slabé organické kyseliny, jako jsou kličková diuretika a pyrazoly, snižují tubulární sekreci, je třeba velice opatrnosti při jejich současném užívání s methotrexátem.

Perorální antibiotika, jako jsou tetracyklin, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika, mohou snižovat intestinální absorpci methotrexátu nebo mohou interferovat s enterohepatálním oběhem inhibicí střevní flóry a potlačením metabolismu methotrexátu bakteriemi.

Současnému užívání s dalšími potenciálně nefrotoxickými, hematotoxickými a hepatotoxickými léky (např. sulfasalazin, leflunomid a alkohol) by mělo být zabráněno. Zvláštní pozornost musí být věnována kontrole pacienta užívajícího methotrexát spolu s azathioprinem a retinoidy.

Methotrexát v kombinaci s leflunomidem může zvýšit riziko rozvoje pancytopenie.

Antibiotika, jako jsou 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.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) by neměly být podávány před nebo souběžně s vysokými dávkami methotrexátu. Byly popsány případy, kdy současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků a vysokých dávek methotrexátu vedlo ke zvýšení hladiny a prodloužení poločasu methotrexátu v séru, což vedlo ke zvýšení hematologické nebo gastrointestinální toxicity.

Při souběžném podávání nesteroidních protizánětlivých léků a salicylátů a nižších dávek methotrexátu tyto léky snižovaly tubulární sekreci methotrexátu na zvířecích modelech a mohly zvýšit jeho toxicitu. Navzdory potenciálním interakcím, studie s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou obvykle zahrnují souběžné podávání NSAID bez zjevných problémů. Je třeba nicméně upozornit, že dávky používané při revmatoidní artritidě (7,5 až 15 mg/týden) jsou poněkud nižší než dávky používané při léčbě psoriázy, a tedy že vyšší dávky by mohly vést k neočekávané toxicitě.

Vitaminové přípravky a další přípravky obsahující kyselinu listovou nebo její deriváty mohou snížit účinek methotrexátu.

V případě (předchozí) léčby pomocí léčivých látek, které mohou mít nežádoucí účinky na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol, chloramfenikol, pyrimethamin), je nutné zvažovat možnost výskytu poruch krvetvorby.

Souběžná léčba léčivými přípravky, které mohou způsobovat nedostatek kyseliny listové (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol), může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Proto je nutné u pacientů s existujícím nedostatkem kyseliny listové dbát zvýšené opatrnosti.

Při současném užívání methotrexátu a triamterenu byl hlášen útlum kostní dřeně a snížené koncentrace folátu.

Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost výskytu závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu. Současné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxický účinek methotrexátu, zejména u starších pacientů. Proto je třeba se společnému podávání vyhnout.

Současné užívání methotrexátu a omeprazolu prodlužuje eliminaci methotrexátu ledvinami. Současné užívání s inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol nebo pantoprazol, může způsobit interakce. V jednom případě, kde se methotrexát podával spolu s pantoprazolem, došlo k inhibici renální eliminace metabolitu 7-hydroxymethotrexátu a k výskytu myalgie a třesavky.

Methotrexát může snížit clearance theofylinu, a proto musí být hladina theofylinu monitorována při současném podávání methotrexátu. V průběhu léčby methotrexátem je třeba se vyhnout 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.

Je nutné dbát na možnost farmakokinetických interakcí mezi methotrexátem, antikonvulzivou (snížená hladina methotrexátu v séru) a 5-fluoruracilem (zvýšený poločas eliminace 5-fluoruracilu).

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

Použití oxidu dusného potencuje účinek methotrexátu na metabolismus folátu, a tím vyvolává zvýšenou toxicitu, jako je závažná nepredikovatelná myelosuprese a stomatitida. I když lze tento účinek omezit podáním kalcium-folinátu, je třeba se souběžnému podávání oxidu dusného a methotrexátu vyhnout.

Kolestyramin může zvyšovat nerenální eliminaci methotrexátu přerušáním enterohepatální cirkulace.

Při kombinaci s dalšími cytostatiky je nutné uvážit opožděnou clearance methotrexátu.

Radioterapie aplikovaná v průběhu léčby methotrexátem může zvyšovat riziko nekrózy měkkých tkání nebo kostí.

Methotrexát zvyšuje plazmatické hladiny merkaptopurinu. Kombinace methotrexátu a merkaptopurinu si tedy může vyžádat úpravu dávkování.

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 nesmí být provedena vakcinace živými vakcínami (viz body 4.3 a 4.4).

Při současném užívání s fenytoinem existuje riziko zhoršení křečí způsobené poklesem p.o. absorpce fenytoinu cytotoxickými látkami a riziko zesílené toxicity nebo ztráty účinnosti cytotoxického léku zvýšením metabolismu v játrech prostřednictvím fenytoinu.

Cyklosporin může zesílit účinnost a toxicitu methotrexátu. Při současném užívání existuje riziko excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Kombinovaná léčba methotrexátem a imunomodulačními léčivými přípravky musí být používána opatrně, zejména v případě ortopedických operací, kde existuje vysoká náchylnost k infekcím.

#### **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 měsíce 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 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.

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

#### 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 proto nutné kojení ukončit.

#### 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.

#### 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.

Při výskytu nežádoucích účinků musí být dávkování sníženo nebo léčba ukončena a musejí být provedena nápravná terapeutická opatření, např. podání folinátu vápenatého (viz bod 4.2. a 4.4.). Léčba methotrexátem má znovu pokračovat jen velmi opatrně, po pečlivém zvážení její nezbytnosti, přičemž je nutné velmi pozorně sledovat, zda se znovu neobjeví známky toxicity.

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 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, anemie, trombocytopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií, ulcerace v dutině ústní, průjem, exantém, erytém a pruritus.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou suprese hematopoetického systému a gastrointestinální poruchy.

Nežádoucí účinky hlášené u methotrexátu jsou uvedeny níže podle orgánových systémů.

Frekvence nežádoucích účinků je definována:

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).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Infekce	Oportunní infekce	Herpes zoster Sepse		Sepse končící úmrtím Reaktivace neaktivní chronické infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnují			Lymfom <sup>1</sup>			

cí cesty a polypy)						
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie	Útlum kostní dřeně Agranulocytóza Trombocytopenie Anemie Poruchy krvetvorby	Megaloblastická anemie	Hypogamaglobulinemie Lymfoproliferativní onemocnění (viz „popis“ níže) Lymfadenopatie Neutropenie Aplastická anemie	Pancytopenie Eozinofilie
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce		Imunosuprese	Anafylaktický šok Alergické reakce
Endokrinní poruchy				Diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy				Deprese Zmatenost Změny nálady	Insomnie Psychózy	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Ospalost Závratě Únava	Vertigo	Hemiparéza Paréza	Podrážděnost Dysartrie Afázie Letargie Otok mozku Přechodná mírná kognitivní dysfunkce Neobvyklé pocity v hlavě Konvulze Bolest, svalová slabost Změny vnímání chuti (kovová pachuť) Meningismus Akutní aseptická meningitida Paralýza Parestezie/hypestezie	Encefalopatie/leukoencefalopatie
Poruchy oka					Konjunktivitida Rozmazané vidění	Postižení zraku Retinopatie
Poruchy ucha a labyrintu					Tinnitus	
Srdeční poruchy				Perikarditida Perikardiální		

				výpotek Srdeční tamponáda		
Cévní poruchy				Hypotenze Tromboembolis mus	Vaskulitida	
Respirač ní, hrudní a mediasti nální poruchy			Pneumonie Intersticiální pneumonitida <sup>4</sup> Intersticiální/ pulmonární fibróza	Dyspnoe Faryngitida <sup>2</sup> Respirační paralýza	Pneumonie způsobená patogenem <i>Pneumocystis</i> jiroveci a jiné plicní infekce Chronická intersticiální obstrukční plicní choroba Pleuritida Pleurální výpotek Suchý kašel	Intersticiální alveolitida <sup>4</sup> Epistaxe Bronchiální astma Plicní alveolární hemoragie
Gastroint estinální poruchy <sup>3</sup>	Stomatitida Dyspepsie Anorexie Nauzea Zvracení Bolest břicha	Vředy ústech Průjem	v	Gingivitida Gastrointestinál ní ulcerace a krvácení Enteritida Meléna	Hemateméza	Toxické megakolon Pankreatitida
Poruchy jater a žlučovýc h cest	Abnormální výsledky jaterních funkčních testů (zvýšení hladin ALT, AST, alkalické fosfatázy a bilirubinu)		Snížení hladiny sérového albuminu Tuková degenerace jater	Hepatotoxicita Periportální fibróza Cirhóza jater Akutní hepatitida	Reaktivace chronické hepatitidy Jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Erytematózní vyrážka Alopecie Exantém	Pruritus Stevens- Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Herpetiformní kožní erupce Zvýšená kožní pigmentace Fotosenzitiviti vní reakce	Akné Depigmentace Kopřivka Erythema multiforme Bolestivé postižení psoriatických lézí Onycholýza Zvýšené změny pigmentace nehtů Petechie Alergická vaskulitida	Teleangiektazie Furunkulóza Ekchymóza Hidradenitida Akutní paronychium	Kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida

				Navrácení radiační dermatitidy a spálenin		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoporóza Artralgie Myalgie Zvýšení počtu revmatických uzlíků	Stresové fraktury		Osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativn ích onemocněních)
Poruchy ledvin a močovýc h cest			Renální insuficience Nefropatie Zánět a ulcerace močového měchýře Narušená mikce Dysurie	Oligurie Anurie Poruchy elektrolytové rovnováhy Azotemie	Hematurie	Proteinurie
Stavy spojené s těhotenst vím, šestinedě lím a perinatál ním obdobím						Potrat poškozeného plodu
Poruchy reproduk čního systému a prsu			Vaginální zánět a ulcerace	Snížení libida Impotence Menstruační poruchy	Vznik defektních oocytů a spermií Přechodná oligospermie Neplodnost Vaginální krvácení Vaginální výtok Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Zimnice	Horečka Porucha hojení ran Astenie		Edém
Poranění, otravy a procedur ální komplika ce						Zvýšené riziko toxických reakcí (nekrolýza měkkých tkání, osteonekróza) během radioterapie Psoriatické léze se

						mohou zhoršit při současné expozici methotrexátu a ultrafialovému záření.
--	--	--	--	--	--	---

<sup>1</sup> Může být reverzibilní (viz bod 4.4.).

<sup>2</sup> Viz bod 4.4.

<sup>3</sup> Závažné gastrointestinální reakce často vyžadují snížené dávkování. Výskyt ulcerativní stomatitidy a průjmu vyžaduje přerušování léčby methotrexátem, jelikož existuje riziko ulcerativní enteritidy a fatální intestinální perforace.

<sup>4</sup> Může být fatální a je často spojena s eozinofilií.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Lymfomy/lymfoproliferativní onemocnění: byly hlášeny jednotlivé případy lymfomů a dalších lymfoproliferativních onemocnění, které v mnoha případech po přerušování léčby methotrexátem ustoupily.

#### 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, způsobené chybných perorálním denním užíváním methotrexátu místo užívání týdenního. V těchto případech byly často hlášeny příznaky hematologické a gastrointestinální.

Toxicita methotrexátu ovlivňuje především hematopoetické orgány. Folinát vápenatý účinně neutralizuje okamžitý toxický účinek methotrexátu na hematopoézu. Parenterální léčba folinátem vápenatým musí začít do 1 hodiny po užití methotrexátu. Dávka musí být nejméně tak vysoká jako užitá dávka methotrexátu.

V případech masivního předávkování by měla být zajištěna hydratace a alkalizace moči jako nezbytná prevence precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Hemodialýza a peritoneální dialýza nezlepšují eliminaci methotrexátu. Účinná clearance methotrexátu byla ve studii pozorována při akutní intermitentní hemodialýze vysokoprůtokovým dialyzátorem.

Důležité je sledování sérové koncentrace methotrexátu, aby mohla být určena dávka folinátu vápenatého a délka léčby.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva. Jiná imunosupresiva,  
ATC kód: L04AX03.

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

Folinát vápenatý je forma kyseliny listové, která se používá k ochraně normálních buněk před toxickými účinky methotrexátu. Folinát vápenatý 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**

Účinek orálně podaného methotrexátu se zdá být závislý na dávce. Vrchol hladiny v séru je dosažen do 1–2 hodin. Obecně při dávce  $30 \text{ mg/m}^2$  a méně je methotrexát vstřebán rychle a úplně, s vysokou biologickou dostupností (80 – 100%). Saturace absorpce začíná u dávky nad  $30 \text{ mg/m}^2$  a absorpce dávek větších než  $80 \text{ mg/m}^2$  je neúplná.

Přibližně polovina vstřebaného methotrexátu je reverzibilně vázána na plazmatické bílkoviny, ale je snadno distribuována do tkání. Eliminace probíhá třífázově. Hlavní exkreční cestou jsou ledviny. Přibližně 41% dávky je vyloučeno nezměněno v moči během prvních 6 hodin, 90% během 24 hodin. Menší část dávky je vyloučena žlučí. Předpokládá se enterohepatální oběh methotrexátu. Konečný poločas u methotrexátu je přibližně 3 až 10 hodin u pacientů léčených nízkými dávkami a 8 až 15 hodin u dávek vysokých. Pokud je ledvinná funkce poškozená, koncentrace methotrexátu v plazmě a ve tkáních může rychle stoupnout. Eliminační poločas může být u pacientů se třetím distribučním prostorem (pleurálním výpotkem, ascitem) prodloužen až na čtyřnásobek normální délky.

## **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, má embryo- a fetotoxické účinky. Teratogenní vlastnosti se projeví 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 dřevě u lidí, klinický význam zůstává nejistý. Studie karcinogenity u hlodavců neprokázaly zvýšený výskyt tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, předbobtnalý bramborový škrob, polysorbát 80, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE obal na tablety s HDPE šroubovacím uzávěrem  
Velikost balení: 10, 16, 24, 25, 30 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Těhotné ženy, ženy plánující otěhotnět a kojící ženy s methotrexátem nesmí manipulovat.

Rodiče, pečovatelé a pacienti mají být upozorněni, aby methotrexát uchovávali mimo dosah dětí, nejlépe v zamčené skříňce.

Náhodné požití přípravku může u dětí vést k úmrtí.

Každá osoba manipulující s methotrexátem si musí po jeho podání umýt ruce. Ke snížení rizika expozice musí rodiče a pečovatelé používat při manipulaci s methotrexátem jednorázové rukavice.

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

29/680/08-C

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

Datum první registrace: 3. 12. 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 1. 2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 2. 2025