

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INJEXATE 50 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg methotrexátu (jako disodná sůl methotrexátu).

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,15 ml obsahuje 7,5 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,20 ml obsahuje 10 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,25 ml obsahuje 12,5 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,30 ml obsahuje 15 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,35 ml obsahuje 17,5 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,40 ml obsahuje 20 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,45 ml obsahuje 22,5 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,50 ml obsahuje 25 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,55 ml obsahuje 27,5 mg methotrexátu.

Jedna předplněná injekční stříkačka 0,60 ml obsahuje 30 mg methotrexátu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje < 1 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, žlutý až hnědý roztok.

pH: mezi 7,0 až 9,0.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Methotrexát je určen k léčbě:

- aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů;
- polyartritické formy těžké, aktivní juvenilní idiopatické artritidy, pokud byla odpověď na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nedostatečná;
- těžké nereagující invalidizující psoriázy, která není přiměřeně citlivá na jiné formy léčby, jako je například fototerapie, PUVA a retinoidy, a těžké psoriatické artritidy u dospělých pacientů;
- mírné až středně těžké Crohnovy nemoci, buď samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy u dospělých pacientů refrakterních na thiopuriny nebo s intolerancí thiopurinů.

#### 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.

Podání mají zpravidla provádět zdravotničtí pracovníci. Pokud to klinická situace dovoluje, ošetřující lékař může ve vybraných případech svěřit subkutánní aplikaci pacientovi samotnému. Při samopodávání

methotrexátu musí být pacienti poučeni a zaškoleni ve správné technice aplikace injekce. První aplikace injekce přípravku Injexate se musí provádět pod přímým lékařským dohledem.

Methotrexát se podává v injekci **jednou týdně**.

Pacient má být výslovně informován o tom, že se přípravek podává **jednou týdně**. Doporučuje se určit pevný vhodný den týdne jako den aplikace injekce.

Vylučování methotrexátu je sníženo u pacientů s třetím distribučním prostorem (ascites, pleurální výpotky). Takoví pacienti vyžadují obzvláště pečlivé sledování známek toxicity a vyžadují snížení dávky nebo v některých případech ukončení podávání methotrexátu (viz body 5.2 a 4.4).

#### **Důležité upozornění týkající se dávkování přípravku Injexate (methotrexát)**

Při léčbě revmatoidní artritidy, juvenilní artritidy, psoriatické artritidy, psoriázy, Crohnovy choroby **musí být přípravek Injexate (methotrexát) podán pouze jednou týdně**. Chyby v dávkování při podávání přípravku Injexate (methotrexátu) mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně úmrtí. Přečtěte si, prosím, velmi pečlivě tento bod souhrnu údajů o přípravku.

#### **Dávkování**

##### Dávkování u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou:

Doporučená úvodní dávka je 7,5 mg methotrexátu **jednou týdně**, podávaná subkutánně. Dávka může být postupně zvyšována o 2,5 mg týdně v závislosti na individuální aktivitě onemocnění a toleranci pacienta. Obecně nemá být překročena týdenní dávka 25 mg. Dávky vyšší než 20 mg/týden jsou však spojeny s významným zvýšením toxicity, zvláště se supresí kostní dřeně. Odpověď na léčbu je možné očekávat přibližně za 4 až 8 týdnů. Po dosažení požadovaného terapeutického výsledku má být dávka postupně snižována na nejnižší možnou účinnou udržovací dávku.

##### Dávkování u dětí a dospívajících mladších 16 let s polyartritickými formami juvenilní idiopatické artritidy:

Děti s plochou tělesného povrchu menší než 0,75 m<sup>2</sup> nemohou být tímto přípravkem léčeni. Pokud je potřeba podávat nižší dávky než 7,5 mg, je třeba použít jiný léčivý přípravek.

Doporučená dávka je 10-15 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu (BSA)/**jednou týdně**. U případů vzdorujících léčbě lze týdenní dávku zvýšit až na 20 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu/**jednou týdně**. Pokud je však dávka zvýšená, je indikována zvýšená frekvence monitorování.

Pacienti s JIA mají být vždy odesláni k revmatologovi se specializací na léčbu dětí/dospívajících.

Použití u dětí < 3 roky věku se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti u této populace (viz bod 4.4).

##### Dávkování u pacientů s psoriasis vulgaris a psoriatickou artritidou:

Doporučuje se, aby jeden týden před léčbou byla parenterálně podána testovací dávka 5-10 mg ke zjištění idiosynkratických nežádoucích účinků. Doporučená úvodní dávka je 7,5 mg methotrexátu **jednou týdně**, podávaná subkutánně. Dávka má být postupně zvyšována, ale obecně nemá překročit týdenní dávku 25 mg methotrexátu. Dávky vyšší než 20 mg/týden mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zvláště se supresí kostní dřeně. Odpověď na léčbu je možné očekávat přibližně za 2-6 týdnů. Po dosažení požadovaného terapeutického výsledku má být dávka postupně snižována na nejnižší možnou účinnou udržovací dávku.

##### Maximální týdenní dávka

Dávka se má podle potřeby zvýšit, ale obecně nemá překročit maximální doporučenou týdenní dávku 25 mg. V několika málo výjimečných případech může být vyšší dávka klinicky opodstatněná, ale neměla by překročit maximální týdenní dávku 30 mg methotrexátu, protože jeho toxicita se značně zvyší.

##### Dávkování u pacientů s Crohnovou nemocí:

- Indukční léčba:  
25 mg/týdně, podávaných subkutánně.

Odpověď na léčbu lze očekávat přibližně za 8 až 12 týdnů.

- Udržovací léčba:  
15 mg/týdně, podávaných subkutánně.

K dispozici není dostatek zkušeností u pediatrické populace, který by umožnil doporučit methotrexát k léčbě Crohnovy nemoci u této populace.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Methotrexát má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávku je třeba upravit následujícím způsobem:

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Dávka</b>
> 60	100 %
30-59	50 %
< 30	Methotrexát nesmí být podáván

Viz bod 4.3.

#### Pacienti s poruchou funkce jater:

Methotrexát má být podáván s velkou opatrností, pokud vůbec, pacientům s významným aktivním nebo prodělaným onemocněním jater, zvláště tehdy, je-li způsobeno konzumací alkoholu. Pokud je hladina bilirubinu > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), je podávání methotrexátu kontraindikováno.

Úplný seznam kontraindikací viz bod 4.3.

#### Použití u starších pacientů:

U starších pacientů má být zváženo snížení dávky v důsledku snížené funkce ledvin a jater, jakož i snížených zásob folátu, které se objevují ve vyšším věku.

#### Použití u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotky, ascites):

Protože u pacientů, kteří mají třetí distribuční prostor, může být poločas methotrexátu prodloužen na 4násobek normální délky, může být žádoucí snížení dávky nebo v některých případech ukončení podávání methotrexátu (viz body 5.2 a 4.4).

#### Délka a způsob podávání:

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Mějte na paměti, že je nutné použít celý obsah.

Methotrexát injekční roztok se podává subkutánně.

Celkovou délku léčby určí lékař.

Návod k subkutánnímu podání (viz bod 6.6).

#### *Poznámka:*

Pokud se změní podávání z perorálního na parenterální, může být nutné snížení dávky vzhledem k variabilní biologické dostupnosti methotrexátu po perorálním podání.

Suplementace kyselinou listovou může být zvážena podle současných léčebných doporučení.

### **4.3 Kontraindikace**

Methotrexát je kontraindikován při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- těžké poruše funkce jater (viz bod 4.2);
- abúzu alkoholu;
- těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min., viz body 4.2 a 4.4);
- preexistující krevní dyskrázii, jako je hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie;

- těžkých, akutních nebo chronických infekcích, jako je tuberkulóza, HIV nebo jiné syndromy imunodeficitu;
- vředech v ústní dutině a známé aktivní gastrointestinální vředové chorobě;
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6);
- současném očkování živými vakcínami.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti musí být jasně informováni o tom, že se methotrexát podává **jednou týdně** a ne každý den.

Pacienti léčení methotrexátem musí být řádně kontrolováni, aby mohly být známky možných toxických účinků nebo nežádoucích účinků zaznamenány a vyhodnoceny s minimálním zpožděním. Proto má být methotrexát podáván pouze lékařem nebo pod dohledem lékaře, který má znalosti a zkušenosti týkající se léčby antimetabolity. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nebo dokonce fatálních toxických reakcí musí být pacient lékařem plně informován o možných rizicích a doporučených bezpečnostních opatřeních.

#### Doporučená vyšetření a bezpečnostní opatření

Před zahájením léčby methotrexátem nebo před jeho opětovným nasazením po přestávce:

Kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a trombocyty, jaterní enzymy, bilirubin, sérový albumin, rentgen hrudníku a vyšetření renálních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, vyloučit tuberkulózu a hepatitidu.

#### Během léčby

Níže uvedené testy se musí provádět každý týden během prvních dvou týdnů, poté každé dva týdny po dobu následujícího měsíce; poté v závislosti na počtu leukocytů a stabilitě pacienta (nejméně jednou měsíčně během následujících šesti měsíců, a poté nejméně každé tři měsíce).

Při zvýšení dávky je třeba také zvážit zvýšenou četnost sledování. Zejména starší pacienti mají být v krátkých intervalech vyšetřováni na časně příznaky toxicity.

1. Vyšetření dutiny ústní a krku s ohledem na změny sliznice
2. Kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a trombocyty. Útlum krvetvorby vyvolaný methotrexátem může nastat náhle, a i při podávání zdánlivě bezpečných dávek. Každý výrazný pokles počtu leukocytů nebo trombocytů znamená okamžité vysazení léčivého přípravku a vhodnou podpůrnou léčbu. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili všechny známky a příznaky ukazující na infekci. Pacienty, kteří současně užívají hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je nutné pečlivě sledovat s ohledem na krevní obraz a trombocyty.
3. 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 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 zvláště opatrně, protože během léčby methotrexátem se v ojedinělých případech rozvinula jaterní cirhóza, aniž by došlo k jakémukoli zvýšení hladin aminotransferáz.

4. Funkce ledvin je nutné sledovat pomocí funkčních renálních testů a analýzy moči (viz body 4.2 a 4.3).

Protože methotrexát je vylučován hlavně ledvinami, lze v případě poruchy funkce ledvin očekávat zvýšené sérové koncentrace, které mohou vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Při možném snížení funkce ledvin (např. u starších osob) má monitorování probíhat častěji. To platí zejména v případě, kdy jsou léčivé přípravky podávány současně, což může ovlivnit eliminaci methotrexátu, vyvolat poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky) nebo může potenciálně vést k poruše krvetvorby. Toxicitu methotrexátu může také zvýšit dehydratace.

5. Posouzení respiračního systému: je třeba hlídat příznaky zhoršení plicních funkcí, a pokud je to nezbytné, provést vyšetření funkce plic. Postižení plic vyžaduje rychlou diagnózu a vysazení methotrexátu. Plicní symptomy (obzvláště suchý, neproduktivní kašel) nebo nespecifická pneumonitida, které se objeví během léčby methotrexátem, mohou svědčit o potenciálně nebezpečné lézi a mohou vyžadovat přerušování léčby a pečlivé vyšetření. Může se vyskytnout akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s eozinofilií, a byly hlášeny případy úmrtí. I když je klinický stav proměnlivý, typický pacient s plicním onemocněním indukovaným methotrexátem má horečku, kašel, dušnost, hypoxémii a infiltrát na rentgenovém snímku hrudníku a je třeba vyloučit infekci. Plicní onemocnění vyvolaná methotrexátem nebyla vždy zcela reverzibilní. Tato léze se může vyskytnout při každém dávkování.

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.

6. Methotrexát může vzhledem k účinku na imunitní systém zhoršit odpověď na vakcinaci a ovlivnit výsledek imunologických testů. Zvláštní opatrnost je také nutná při inaktivních chronických infekcích (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C) vzhledem k možnosti jejich aktivace. Při léčbě methotrexátem nesmí být prováděno očkování pomocí živých vakcín.

U pacientů dostávajících nízké dávky methotrexátu se mohou objevit maligní lymfomy a v takovém případě se léčba musí vysadit. Pokud se u lymfomu neobjeví známky spontánní regrese, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

Bylo hlášeno, že současné podávání antagonistů folátu, jako je trimethoprim/sulfamethoxazol, ve vzácných případech způsobilo akutní megaloblastovou pancytopenii.

#### Fotosenzitivita

U některých jedinců užívajících methotrexát byla pozorována fotosenzitivita projevující se jakosilné spálení sluncem (viz bod 4.8). Je nutné se vyhýbat expozici intenzivnímu slunečnímu světlu nebo UV záření, pokud to není indikováno ze zdravotních důvodů. Pacienti musí používat vhodné prostředky k ochraně před intenzivním slunečním světlem.

Během léčby methotrexátem se může znovu objevit dermatitida vyvolaná zářením a spálením sluncem ("recall-reaction"). Při UV ozáření za souběžného podávání methotrexátu se mohou psoriatické léze zhoršit.

Vylučování methotrexátu je sníženo u pacientů s třetím distribučním prostorem (ascites, pleurální výpotky). Takoví pacienti vyžadují obzvláště pečlivé sledování známek toxicity a vyžadují snížení dávky nebo v některých případech ukončení podávání methotrexátu. Pleurální výpotky a ascites mají být před zahájením léčby methotrexátem odstraněny drenáží (viz bod 5.2).

Průjem a ulcerózní stomatitida mohou být toxickými účinky a vyžadují přerušování léčby, jinak by mohla nastat hemoragická enteritida a úmrtí v důsledku perforace střev.

Vitamínové přípravky nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snižovat účinnost methotrexátu.

Při léčbě psoriázy má být methotrexát omezen na závažnou nereagující invalidizující psoriázu, která není adekvátně citlivá na jiné formy léčby, ale pouze v případech, kdy byla diagnóza stanovena na základě biopsie a/nebo po konzultaci s dermatologem.

U onkologických pacientů léčených methotrexátem byla hlášena encefalopatie/leukoencefalopatie; jejich výskyt nelze vyloučit ani u léčby methotrexátem v neonkologických indikacích.

#### 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 použitím přípravku INJEXATE 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.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě je „bez sodíku“.

#### Pediatrická populace

Použití u dětí do 3 let věku se nedoporučuje, protože nejsou dostupné dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti u této populace (viz bod 4.2).

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

#### Alkohol, hepatotoxické léčivé přípravky, hematotoxické léčivé přípravky

Pravděpodobnost hepatotoxického působení methotrexátu je zvýšena při pravidelné konzumaci alkoholu a při současném užívání jiných hepatotoxických přípravků (viz bod 4.4). Pacienti užívající současně jiné hepatotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid) mají být pečlivě monitorováni. Totéž je vyžadováno při současném podávání hematotoxických léčivých přípravků (např. leflunomid,

azathioprin, retinoidy, sulfasalazin). Při kombinaci methotrexátu s leflunomidem může být zvýšen výskyt pancytopenie a hepatotoxicity. Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu. Souběžné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxický účinek methotrexátu, a to hlavně u starších pacientů. Z tohoto důvodu nemají být tyto přípravky používány souběžně.

#### Oxid dusný

Použití oxidu dusného zesiluje účinek methotrexátu na folát, což vede ke zvýšení toxicity, jako je závažná nepredikovatelná myelosuprese a stomatitida. I když tento účinek lze omezit podáním kalcium-folinátu, je nutné se vyhnout souběžnému podávání oxidu dusného a methotrexátu.

Kombinovaná léčba methotrexátem a retinoidy, jako je acitretin nebo etretinát, zvyšuje riziko hepatotoxicity.

#### Perorální antibiotika

Perorální antibiotika, jako jsou tetracykliny, chloramfenikol a nevstřebatelná širokospektrá antibiotika, mohou interferovat s enterohepatální cirkulací prostřednictvím inhibice intestinální flóry nebo suprese bakteriálního metabolismu.

#### Antibiotika

Antibiotika, jako jsou peniciliny, glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacín a cefalotin, mohou v ojedinělých případech snižovat renální clearance methotrexátu, takže může dojít ke zvýšení sérových koncentrací methotrexátu se současnou hematologickou a gastrointestinální toxicitou.

#### Léčivé přípravky se silnou vazbou na plazmatické proteiny

Methotrexát se váže na plazmatické proteiny a může být vytěsněn jinými léčivými přípravky, které se také vážou na proteiny, jako jsou salicyláty, antidiabetika, diuretika, sulfonamidy, difenylhydantoiny, tetracykliny, chloramfenikol a kyselina p-aminobenzoová, a kyselými protizánětlivými přípravky, což může při současném užívání vést ke zvýšené toxicitě.

#### Probenecid, slabé organické kyseliny, pyrazoly a nesteroidní protizánětlivé přípravky

Probenecid, slabé organické kyseliny, jako jsou kličková diuretika a pyrazoly (fenylbutazon), mohou snižovat eliminaci methotrexátu a lze očekávat vyšší sérové koncentrace, které indukují vyšší hematologickou toxicitu. Existuje také možnost zvýšené toxicity při kombinaci nízké dávky methotrexátu a nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků nebo salicylátů.

#### Léčivé přípravky s nežádoucími účinky na kostní dřeň

V případě léčby přípravky, které mohou mít nežádoucí účinky na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim-sulfamethoxazol, chloramfenikol, pyrimethamin), má být věnována pozornost možnému výraznému zhoršení krvetvorby.

#### Léčivé přípravky, které způsobují deficit folátu

Současné podávání přípravků, které způsobují deficit folátů (např. sulfonamidy, trimethoprim - sulfamethoxazol), může vyvolat zvýšenou toxicitu methotrexátu. Při výskytu deficitu kyseliny listové je tudíž doporučena zvláštní péče.

#### Přípravky obsahující kyselinu listovou nebo folinovou

Vitamínové přípravky nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snižovat účinnost methotrexátu.

#### Další antirevmatika

Obecně se neočekává zvýšení toxických účinků methotrexátu při současném podávání methotrexátu s dalšími antirevmatiky (např. sloučeniny zlata, penicilamin, hydroxychlorochin, sulfasalazin, azathioprin, cyklosporin).

#### Cyklosporin

Cyklosporin může potencovat účinnost a toxicitu methotrexátu. Existuje zvýšené riziko renální dysfunkce. Navíc existuje biologická věrohodnost nadměrné imunosuprese a s ní spojených komplikací.

### Sulfasalazin

I když kombinace methotrexátu a sulfasalazinu může způsobit zvýšení účinnosti methotrexátu a vzhledem k inhibici syntézy kyseliny listové sulfasalazinem může vést k více nežádoucím účinkům, takové nežádoucí účinky byly v průběhu několika klinických studií pozorovány pouze v ojedinělých případech.

### Merkaptopurin

Methotrexát zvyšuje plazmatické hladiny merkaptopurinu. Kombinace methotrexátu a merkaptopurinu může tudíž vyžadovat úpravu dávky.

### Inhibitory protonové pumpy

Současné podávání inhibitorů protonové pumpy, jako je omeprazol nebo pantoprazol, může vést k interakcím: současné podávání methotrexátu a omeprazolu vedlo k prodloužené renální eliminaci methotrexátu. Kombinace s pantoprazolem vyvolala v jednom případě inhibici renálního vylučování metabolitu 7-hydroxymethotrexátu s myalgii a třesem.

### Theofylin

Methotrexát může snížit clearance theofylinu; hladiny theofylinu mají být při současném podávání s methotrexátem monitorovány.

### Nápoje obsahující kofein nebo theofylin

Nadměrná konzumace nápojů obsahujících kofein nebo theofylin (káva, nealkoholické nápoje obsahující kofein, černý čaj) má být během léčby methotrexátem vyloučena.

## **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 doporučuje, aby sexuálně aktivní pacienti nebo jejich partnerky používali během léčby pacienta a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby methotrexátem spolehlivou antikoncepci. Muži nesmí během léčby a 3 měsíce po vysazení methotrexátu 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

Methotrexát je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k riziku závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je Injexate (methotrexát) během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Kojení proto musí být před a během podávání přerušeno.

### 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**

Během léčby se mohou objevit příznaky ovlivnění centrálního nervového systému, jako je únava a závratě, methotrexát má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nejčastěji (velmi časté) pozorované nežádoucí účinky methotrexátu zahrnují gastrointestinální poruchy, např. stomatitida, dyspepsie, bolest břicha, nevolnost, ztráta chuti k jídlu a abnormální výsledky testů jaterních funkcí, např. zvýšené hladiny ALT, AST, bilirubinu, alkalické fosfatázy. Dalšími běžnými (častými) nežádoucími účinky jsou leukopenie, anémie, trombopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida / pneumonitida často spojená s eozinofilií, vředy v ústech, průjem, exantém, erytém a pruritus.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou suprese hemopoetického systému a gastrointestinální poruchy.

Následující kategorie jsou použity pro rozdělení nežádoucích účinků podle jejich výskytu: 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).

### **Infekce a infestace**

Méně časté: faryngitida.

Vzácné: infekce (včetně reaktivace neaktivní chronické infekce), sepse, konjunktivitida.

### **Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)**

Velmi vzácné: existují zprávy o ojedinělých výskytech lymfomu, který v řadě případů ustoupil po přerušení léčby methotrexátem. V nedávné studii nebylo možné stanovit, zda léčba methotrexátem incidenci lymfomů zvyšuje.

#### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Časté: leukopenie, anémie, trombopenie.

Méně časté: pancytopenie.

Velmi vzácné: agranulocytóza, závažný průběh útlumu kostní dřeně, lymfoproliferativní onemocnění (viz "popis" níže).

Není známo: eosinofilie.

#### **Poruchy imunitního systému**

Vzácné: alergické reakce, anafylaktický šok, hypogamaglobulinémie.

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Méně časté: nástup diabetes mellitus.

#### **Psychiatrické poruchy**

Méně časté: deprese, zmatenost.

Vzácné: změny nálady.

#### **Poruchy nervového systému**

Časté: bolest hlavy, únava, ospalost.

Méně časté: závrať.

Velmi vzácné: bolest, svalová slabost nebo parestezie/hypestezie, změny chuti (kovová pachůť), křeče, meningismus, akutní aseptická meningitida, paralýza.

Není známo: encefalopatie / leukoencefalopatie.

#### **Poruchy oka**

Vzácné: poruchy zraku.

Velmi vzácné: postižení zraku, retinopatie.

#### **Srdeční poruchy**

Vzácné: perikarditida, perikardiální výpotek, perikardiální tamponáda.

#### **Cévní poruchy**

Vzácné: hypotenze, tromboembolické příhody.

#### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Časté: pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií. Symptomy indikující potenciálně závažné poškození plic (intersticiální pneumonitida) jsou: suchý, neproduktivní kašel, dušnost a horečka.

Vzácné: plicní fibróza, pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*, dušnost a bronchiální astma, pleurální výpotek.

Není známo: epistaxe, plicní alveolární hemoragie.

#### **Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: stomatitida, dyspepsie, nauzea, ztráta chuti k jídlu, bolest břicha.

Časté: ulcerózní stomatitida, průjem.

Méně časté: gastrointestinální vředy a krvácení, enteritida, zvracení, pankreatitida.

Vzácné: gingivitida.

Velmi vzácné: hematemeza, hematoorea, toxické megakolon.

#### **Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.4)**

Velmi časté: abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšené hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy a bilirubinu).

Méně časté: cirhóza, fibróza a tuková degenerace jater, snížení hladiny sérového albuminu.

Vzácné: akutní hepatitida.

Velmi vzácné: selhání jater.

#### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Časté: exantém, erytém, pruritus.

Méně časté: vypadávání vlasů, zvýšení počtu revmatických uzlíků, kožní vřed, herpes zoster, vaskulitida, herpetiformní erupce na kůži, kopřivka, fotosenzitivní reakce.

Vzácné: zvýšená pigmentace, akné, petechie, ekchymóza, alergická vaskulitida.

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), zvýšená pigmentace nehtů, akutní paronychium, furunkulóza, teleangiektázie.

Není známo: kožní exfoliace/exfoliativní dermatitida

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

Méně časté: artralgie, myalgie, osteoporóza

Vzácné: únavová zlomenina

Není známo: osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocnění)

#### **Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: zánět a ulcerace močového měchýře, porucha funkce ledvin a porucha močení.

Vzácné: selhání ledvin, oligurie, anurie, poruchy elektrolytů.

Není známo: proteinurie.

#### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně časté: zánět a ulcerace vagíny.

Velmi vzácné: snížení libida, impotence, gynekomastie, oligospermie, poruchy menstruace, vaginální výtok.

#### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Vzácné: horečka, zhoršení hojení ran.

Velmi vzácné: lokální poškození (tvorba sterilního abscesu, lipodystrofie) místa vpichu po intramuskulárním nebo subkutánním podání.

Není známo: astenie, nekróza v místě vpichu, edém.

Výskyt a stupeň závažnosti nežádoucích účinků závisí na hladině dávky a frekvenci podávání. Protože se však závažné nežádoucí účinky mohou vyskytovat i při nižších dávkách, je nezbytné, aby byli pacienti pravidelně sledováni v krátkých intervalech lékařem.

Subkutánní aplikace methotrexátu je lokálně dobře tolerována. Byly pozorovány pouze mírné místní kožní reakce (jako pocit pálení, erytém, otok, změna barvy, pruritus, závažné svědění, bolest), které během léčby postupně slábly.

#### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

Lymfomy/lymfoproliferativní onemocnění: byly hlášeny jednotlivé případy lymfomů a dalších lymfoproliferativních onemocnění, které v mnoha případech po přerušení 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**

##### **a) Příznaky předávkování**

Toxicita methotrexátu postihuje hlavně hematopoetický systém.

##### **b) Léčebná opatření v případě předávkování**

Specifickým antidotem k neutralizaci toxických nežádoucích účinků methotrexátu je kalcium-folinát.

V případech náhodného předávkování má být podána intravenózně nebo intramuskulárně během jedné hodiny dávka kalcium-folinátu, která odpovídá dávce methotrexátu nebo je vyšší, a v dávkování se má pokračovat, dokud sérové hladiny methotrexátu neklesnou pod  $10^{-7}$  mol/l.

V případech masivního předávkování může být nutná hydratace a alkalizace moči, aby se zabránilo precipitaci methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Eliminaci methotrexátu nezlepšuje ani hemodialýza ani peritoneální dialýza. Účinná clearance methotrexátu byla pozorována při akutní intermitentní hemodialýze dialyzačním přístrojem s vysokoprůtokovými membránami.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Další imunosupresiva

ATC kód: L04AX03

Antirevmatický léčivý přípravek k léčbě chronických, zánětlivých revmatických onemocnění a polyartritických forem juvenilní idiopatické artritidy. Imunomodulační a protizánětlivý přípravek k léčbě Crohnovy nemoci.

##### Mechanismus účinku

Methotrexát je antagonist kyseliny listové, který patří do skupiny cytostatik označovaných jako antimetabolity. Působí kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolátreduktázy, a tím inhibuje syntézu DNA. Doposud nebylo objasněno, zda je účinnost methotrexátu při léčbě psoriázy, psoriatické artritidy, chronické polyartritidy a Crohnovy nemoci vyvolána protizánětlivým nebo imunosupresivním účinkem a v jaké míře k těmto účinkům přispívá methotrexátem indukované zvýšení extracelulární koncentrace adenosinu v místě zánětu.

Mezinárodní klinické pokyny uvádějí použití methotrexátu jako přípravku druhé volby k léčbě pacientů s Crohnovou nemocí, kteří netolerují nebo nereagovali na léčbu imunomodulačními přípravky první linie, jako je azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP).

Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s methotrexátem u Crohnovy nemoci při kumulativních dávkách neprokázaly u methotrexátu odlišný bezpečnostní profil, než jaký je již znám. Proto při používání methotrexátu k léčbě Crohnovy nemoci je třeba dbát opatrnosti podobným způsobem jako při použití methotrexátu v jiných indikacích, při revmatických i jiných onemocněních (viz body 4.4 a 4.6).

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### **Absorpce**

Po perorálním podání se methotrexát absorbuje z gastrointestinálního traktu. V případě podávání nízkých dávek (dávky mezi  $7,5 \text{ mg} / \text{m}^2$  a  $80 \text{ mg} / \text{m}^2$  tělesné plochy) je průměrná biologická dostupnost přibližně 70%, avšak významné interindividuální a intraindividuální odchylky jsou možné

(25 - 100%). Maximální sérové koncentrace jsou dosahovány po 1 až 2 hodinách. Biologická dostupnost subkutánní, intravenózní a intramuskulární injekce je srovnatelná a téměř 100 %.

### **Distribuce**

Přibližně 50 % methotrexátu se váže na sérové 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 podávání v nízkých dávkách methotrexát přechází v minimálním množství do mozkomíšního moku.

### **Biotransformace**

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

### **Eliminace**

Vylučování převážně nezměněné formy probíhá primárně v ledvinách prostřednictvím glomerulární filtrace a aktivní sekrecí v proximálním tubulu.

Přibližně 5-20 % methotrexátu a 1-5 % 7-hydroxymethotrexátu je vylučováno žlučí. Existuje výrazný enterohepatální oběh.

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

V případě poruchy funkce ledvin je eliminace významně prodloužena. Není známo, zda porucha funkce jater zhoršuje eliminaci methotrexátu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že methotrexát zhoršuje fertilitu, je toxický pro embryo a plod a je teratogenní. Methotrexát je mutagenní v podmínkách *in vivo* a *in vitro*. Protože konvenční studie kancerogenity nebyly provedeny a údaje ze studií chronické toxicity u hlodavců jsou rozporuplné, **není možné klasifikovat** methotrexát, co se týče jeho kancerogenity u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Druh obalu:

Předplněné injekční stříkačky z bezbarvého skla (třída I) o objemu 1 ml se zasazenou injekční jehlou pokrytou tvrdým krytem. Navíc jsou předplněné injekční stříkačky opatřeny bezpečnostním vodičem jehly. Injekční stříkačky jsou vyrobeny s pístem s chlorbutylovou pryžovou zátkou.

### Velikosti balení:

- pro 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml a 0,40 ml: balení obsahuje 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 a 24 předplněných injekčních stříkaček se zasazenými jehlami pokrytými tvrdým krytem jehly. Navíc jsou předplněné injekční stříkačky opatřeny bezpečnostním vodičem jehly.
- pro 0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml a 0,60 ml: balení obsahuje 1, 4, 5, 6, 8 a 12 předplněných injekčních stříkaček se zasazenými jehlami pokrytými tvrdým krytem jehly. Navíc jsou předplněné injekční stříkačky opatřeny bezpečnostním vodičem jehly.
- pro 0,50 ml: balení obsahuje 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 a 12 předplněných injekčních stříkaček se zasazenými jehlami pokrytými tvrdým krytem jehly. Navíc jsou předplněné injekční stříkačky opatřeny bezpečnostním vodičem jehly.

Všechny velikosti balení jsou dostupné bez kalibračního značení, obsahují předplněné injekční stříkačky s blistrem a tampony napuštěné alkoholem. Balení v blistru je pro jednotlivé stříkačky s bezpečnostním vodičem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Způsob zacházení s přípravkem a jeho likvidace musí odpovídat opatřením pro ostatní cytotoxické přípravky v souladu s místními požadavky. Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s přípravkem INJEXATE manipulovat a/nebo jej podávat.

Methotrexát nesmí přijít do styku s kůží nebo sliznicí. V případě kontaminace musí být postižená oblast okamžitě opláchnuta dostatečným množstvím vody.

Pouze k jednorázovému použití a musí být použit veškerý obsah.

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

### **Návod k subkutánnímu podání**

Nejvhodnějšími místy pro injekci jsou:

- horní část stehna;
  - břicho kromě okolí pupku.
1. Očistěte oblast kolem zvoleného místa vpichu (např. pomocí alkoholového tamponu).
  2. Rovně stáhněte ochranný kryt.
  3. Jemným zmáčknutím oblasti místa vpichu vytvořte kožní řasu.
  4. Kožní řasa se musí držet sevřená, dokud se stříkačka z kůže po injekci nevytáhne.
  5. Zaveďte celou jehlu do kůže pod úhlem 90 stupňů.
  6. Stlačte pomalu a rovnoměrně píst stříkačky, dokud se nepodaří celá dávka přípravku a dokud se píst již nebude moci stlačit více. Při zachování tlaku na píst, vytáhněte injekční stříkačku z kůže pod stejným úhlem 90 stupňů. Bezpečnostní vodič jehly zakryje jehlu po uvolnění pístu. Bezpečnostní vodič jehly zakryje jehlu po injekci a nemůže tak dojít k poranění. Toto nemá vliv na funkci stříkačky.

Vezměte prosím na vědomí, že má být použit veškerý obsah injekční stříkačky; tento přípravek není určen k podávání části dávky.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Polsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

29/580/15-C

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

Datum první registrace: 9. prosince 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 21. října 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 12. 2024