

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methotrexat Accord 25 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2 ml roztoku obsahují methotrexatum 50 mg.
20 ml roztoku obsahuje methotrexatum 500 mg.
40 ml roztoku obsahuje methotrexatum 1000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní lymfoblastická leukemie, profylaxe meningeální leukemie, Nehodgkinské lymfomy, osteosarkom, adjuvantní léčba a léčba pokročilého onemocnění u karcinomu prsu, metastatický nebo rekurentní karcinom hlavy a krku, choriokarcinom a podobná trofoblastická onemocnění, pokročilý karcinom močového měchýře.

4.2 Dávkování a způsob podání

UPOZORNĚNÍ

Má-li být methotrexát použit k léčbě **nádorového onemocnění, musí být dávka pečlivě upravena** dle plochy povrchu těla.

Po podání **nesprávně vypočtené dávky** byly hlášeny případy fatální intoxikace. Zdravotníci a pacienti mají být plně informováni o toxických účincích.

Léčba má být zahájena lékařem s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě cytostatiky nebo na základě konzultace s takovým lékařem.

Methotrexát lze podávat intramuskulárně, intravenózně, intraarteriálně nebo intratekálně. Dávkování se obvykle počítá na m² plochy tělesného povrchu nebo na základě tělesné hmotnosti. Dávky nad 100 mg methotrexátu vždy vyžadují následné podání kyseliny folinové (viz Záchraná léčba kalcium-folinátem).

Způsob podání a doporučené dávkování methotrexátu se u různých indikací výrazně liší. Některá dávkovací schémata často používaná u různých indikací jsou uvedena níže. Žádné z těchto schémat nelze v tuto chvíli považovat za standardní. Vzhledem k tomu, že se způsob podání a doporučené dávkování methotrexátu ve vysokých a nízkých dávkách liší, jsou uvedena pouze nejčastěji používaná doporučení, které je třeba považovat za příklady. Dávkování, způsob podání a sekvence podávání se řídí aktuálně publikovanými léčebnými protokoly.

Dávkování

Methotrexát lze podat jako konvenční nízkodávkovou terapii, terapii ve středně vysokých dávkách, vysokodávkovou terapii a intratekálně.

Konvenční terapie nízkými dávkami: 15–50 mg/m² povrchu těla za týden intravenózně nebo intramuskulárně v jedné nebo více dávkách. 40–60 mg/m² povrchu těla (u karcinomu hlavy a krku) jednou týdně jako intravenózní bolusová injekce.

Terapie středně vysokými dávkami: Mezi 100 mg/m² až 1 000 mg/m² povrchu těla v jednorázové dávce. U pokročilého spinocelulárního karcinomu a karcinomu močového měchýře lze použít středně vysoké dávky methotrexátu až do 100–200 mg/m². (Viz Záchranná léčba kalcium-folinátem)

Vysokodávková terapie: U několika maligních onemocnění, včetně maligního lymfomu, akutní lymfoblastické leukemie, osteosarkomu a metastatického choriokarcinomu lze během 24 hodin podat dávku až 1 000 mg methotrexátu a více na m² tělesného povrchu. Podávání kyseliny folinové musí být zahájeno 10–15 mg (6–12 mg/m²) podanými během 12–24 hodin od zahájení léčby methotrexátem (dále postupujte podle léčebných protokolů, viz Záchranná léčba kalcium-folinátem).

Vysoké dávky mohou způsobit precipitaci methotrexátu nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Vysoký průtok tekutin a alkalizace moči na pH \geq 7,0 perorálním nebo intravenózním podáním hydrogenuhličitanu sodného nebo acetazolamidu se doporučuje podle individuálních terapeutických protokolů jako preventivní opatření nebo podle aktuálních pokynů, které je třeba dodržovat k dosažení požadovaného pH moči.

Před zahájením kombinované léčby zahrnující vysokou dávku methotrexátu má počet leukocytů a trombocytů překročit příslušné minimální hodnoty (leukocyty 1 000 až 1 500/mikrolitr, trombocyty 50 000 až 100 000/mikrolitr). Při léčbě vysokými dávkami methotrexátu musí být v pravidelných intervalech kontrolována koncentrace methotrexátu v séru. Časy odběru vzorků a maximální hodnoty toxických koncentrací methotrexátu v séru, které vyžadují opatření, jako je zvýšení dávky kalcium-folinátu nebo intravenózní přívod tekutiny, lze převzít z individuálních terapeutických protokolů. Jako profylaktické opatření proti nefrotoickým účinkům je při provádění léčebné kúry zahrnující vysoké dávky methotrexátu nezbytný intravenózní přívod tekutin a alkalizace moči. Během infuze methotrexátu je třeba sledovat průtok moči a hodnotu pH moči.

Záchranná léčba kalcium-folinátem

Režim záchranné léčby kalcium-folinátem je diktován dávkovacím protokolem methotrexátu, protože dávkovací režimy záchranné léčby kalcium-folinátem do značné míry závisí na dávkování a způsobu podávání středně vysokých nebo vysokých dávek methotrexátu. Pro určení dávkování a způsobu podání kalcium-folinátu je proto nejlepší odkázat se na použitý léčebný protokol pro středně vysoké nebo vysoké dávky methotrexátu.

Kromě podání kalcium-folinátu jsou nedílnou součástí záchranné léčby kalcium-folinátem opatření zajišťující rychlé vyloučení methotrexátu (udržování vysokého výdeje moči a alkalizace moči).

Během léčby vysokými dávkami má být současně podávána kyselina folinová. Sérová koncentrace methotrexátu je cenným ukazatelem toho, jak dlouho má léčba kyselinou folinovou pokračovat. Čtyřicet

osm hodin po zahájení infuze methotrexátu má být změřena zbytková hladina methotrexátu. Pokud je zbytková hladina methotrexátu $< 0,5 \mu\text{mol/l}$, není nutná žádná další léčba kyselinou folinovou.

Pomocí denního měření sérového kreatininu je třeba monitorovat renální funkce. Podrobnější informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro kalcium-folinát. Pokud se objeví známky leukopenie, doporučuje se dočasné přerušování léčby methotrexátem.

Následující režimy jsou pouze příklady.

Dospělí

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

V nízkých dávkách je methotrexát aplikován v rámci komplexních léčebných protokolů k udržení remise u dospělých s akutní lymfoblastickou leukémií. Jednorázové dávky se obvykle pohybují v rozmezí $20\text{--}40 \text{ mg/m}^2$ methotrexátu. Udržovací dávka u ALL je $15\text{--}30 \text{ mg/m}^2$ jednou nebo dvakrát týdně.

Další příklady:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ v kombinaci s jiným cytostatikem jednou denně po dobu 4-6 týdnů.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ každý týden.
- Vysokodávkový režim v rozmezí $1\text{--}12 \text{ g/m}^2$ (i.v. 1–6 h) opakovaně každé 1–3 týdny.
- 20 mg/m^2 v kombinaci s jinými cytostatiky jednou týdně.

Karcinom prsu

Opakované podávání kombinace cyklofosfamidu, methotrexátu a fluoruracilu se používá jako adjuvantní léčba po radikální mastektomii u primárního karcinomu prsu s pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami. Methotrexát se podává intravenózně v dávce 40 mg/m^2 první a osmý den cyklu. Léčba se opakuje v 3týdenních intervalech. K léčbě pokročilého karcinomu prsu lze methotrexát v intravenózních dávkách $10\text{--}60 \text{ mg/m}^2$ přidat do cyklicky podávaných kombinací s jinými cytotoxickými přípravky.

Osteosarkom

Efektivní adjuvantní chemoterapie vyžaduje podání několika cytotoxických chemoterapeutik. Kromě vysokých dávek methotrexátu se záchranou léčbou kalcium-folinátem lze podat doxorubicin, cisplatinu a kombinaci bleomycinu, cyklofosfamidu a daktinomycinu (BCD). Methotrexát se používá ve vysokých dávkách ($8\ 000\text{--}12\ 000 \text{ mg/m}^2$) jednou týdně. Jestliže touto dávkou nelze na konci infuze dosáhnout skutečné sérové koncentrace 10^{-3} mol/l , lze dávku při další léčbě zvýšit na 15 g/m^2 . Je nezbytné podávat záchranou léčbu kalcium-folinátem. Methotrexát se také používá v monoterapii v případech metastazujícího osteosarkomu.

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti

S narůstajícím věkem dochází k poklesu funkce jater a ledvin a snižování zásob folinátu, a proto je u starších pacientů třeba zvážit snížení dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Methotrexát je u pacientů s poruchou funkce ledvin třeba používat opatrně. Dávkovací režimy je nutné upravit podle clearance kreatininu a koncentrací methotrexátu v séru.

- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) > 50 , lze podat 100 % dávky methotrexátu.
- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) $20\text{--}50$, lze podat 50 % dávky methotrexátu.
- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) < 20 , methotrexát nesmí být podán.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům s významným probíhajícím nebo předchozím onemocněním jater, zvláště bylo-li způsobeno alkoholem, má být methotrexát podáván s velkou opatrností, pokud vůbec. Jsou-li hodnoty bilirubinu > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), je methotrexát kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s patologickým hromaděním tekutin

Methotrexát je z nahromaděných tekutin (např. pleurální výpotek, ascites) eliminován pomalu. To vede k prodloužení terminálního poločasu a neočekávané toxicitě. U pacientů s významným hromaděním tekutin se před zahájením léčby doporučuje drenáž tekutin a sledování plazmatických hladin methotrexátu.

Pediatriká populace

Methotrexát má být používán s opatrností u pediatrických pacientů. Léčba se má řídit aktuálně zveřejněnými léčebnými protokoly pro děti (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Abúzus alkoholu.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 20 ml/min, viz bod 4.2).
- Stávající krevní dyskrázie, jako je hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie.
- Závažné, akutní nebo chronické infekce jako je tuberkulóza a HIV.
- Vředy v dutině ústní a známá aktivní gastrointestinální vředová choroba.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Souběžná vakcinace živými vakcínami.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ve spojení s intravenózním a intratekálním podáním byla hlášena fatální toxicita z důvodu chybného výpočtu dávky. Při výpočtu dávky je třeba postupovat obzvlášť opatrně (viz bod 4.2).

Pacienti podstupující léčbu mají být pod odpovídajícím dohledem, aby bylo možné s minimálním zpožděním detekovat a vyhodnotit známky možných toxických účinků nebo nežádoucích účinků. Proto má být methotrexát podáván pouze lékaři, jejichž znalosti a zkušenosti zahrnují použití léčby antimetabolity, nebo pod jejich dohledem. Vzhledem k riziku závažných toxických reakcí (které mohou být fatální) musí být methotrexát používán pouze u život ohrožujících neoplastických onemocnění. V průběhu léčby maligních chorob methotrexátem byly hlášeny případy úmrtí. Je třeba, aby lékař informoval pacienta o rizicích spojených s léčbou a aby byl pacient lékařem nepřetržitě monitorován.

Buďte opatrní při podávání vysokých dávek methotrexátu pacientům léčeným inhibitorem protonové pumpy (PPI) (viz bod 4.5). Kazuistiky a publikované populační farmakokinetické studie naznačují, že souběžné podávání některých PPI, jako je omeprazol, esomeprazol a pantoprazol, s methotrexátem (primárně ve vysokých dávkách), může zvýšit a prodloužit sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu hydroxymethotrexátu, což může vést k toxicitě methotrexátu. Ve dvou z těchto případů byla pozorována opožděná eliminace methotrexátu při souběžném podávání vysokých dávek methotrexátu s PPI, ale nebyla pozorována při souběžném podávání methotrexátu s ranitidinem. Nebyly však provedeny žádné formální studie lékových interakcí methotrexátu s ranitidinem. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) a vysokých dávek methotrexátu, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Případy neurologických nežádoucích účinků od bolesti hlavy až po paralýzu, kóma a příhody podobné cévní mozkové příhodě, byly hlášeny především u dětí a dospívajících léčených souběžně cytarabinem.

Fertilita

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

Teratogenita – reprodukční riziko

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a 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 Accord 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.

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.

Syndrom nádorového rozpadu

Podobně jako jiné cytotoxické látky, může methotrexát u pacientů s rychle rostoucími nádory vyvolat syndrom nádorového rozpadu. Vhodná podpurná léčba a farmakologická opatření mohou pomoci takovým komplikacím předejít nebo je zmírnit.

Methotrexát a NSAID

V souvislosti se souběžnou léčbou methotrexátem (obvykle ve vysoké dávce) a nesteroidními protizánětlivými látkami (NSAID) byla hlášena neočekávaná závažná (včetně fatální) myelosuprese, aplastická anémie a gastrointestinální toxicita (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Fotosenzitivita

U některých jedinců užívajících methotrexát byla pozorována fotosenzitivita projevující se jako silné 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 by měli používat vhodné prostředky k ochraně před intenzivním slunečním světlem.

Souběžná léčba methotrexátem a aplikace radioterapie může zvýšit riziko nekrózy měkkých tkání a osteonekrózy.

Intratekální a intravenózní podání methotrexátu může vést k akutní encefalitidě a akutní encefalopatii, které mohou být fatální. U pacientů s periventrikulárním CNS lymfomem, kterým byl methotrexát podáván intratekálně, byla hlášena mozková herniace.

Pleurální výpotek a ascites mají být před zahájením léčby methotrexátem drénovány (viz bod 4.2). Pokud dojde k rozvoji stomatitidy, průjmu, hematemaze nebo k vylučování černé stolice, je třeba léčbu methotrexátem ukončit z důvodu nebezpečí hemoragické enteritidy nebo úmrtí pro intestinální perforaci nebo dehydrataci (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Stavy spojené s nedostatkem kyseliny listové mohou zvyšovat nebezpečí toxicity methotrexátu.

Při intratekálním podání nebo při podávání vysokých dávek nesmí být methotrexát mísen s roztoky, které obsahují konzervační látky (viz také bod 6.6).

U malých dětí se nedoporučuje používat roztoky methotrexátu, které obsahují konzervační látku benzylalkohol. Po intravenózní léčbě malých dětí roztoky obsahujícími konzervační látku benzylalkohol byl hlášen rozvoj syndromu lapavého dechu (gasping syndrom) vedoucí k úmrtí. Mezi příznaky patří rychlý nástup dýchacích obtíží, hypotenze, bradykardie a kardiovaskulární kolaps.

Infekce a imunologická onemocnění

Methotrexát musí být používán s velkou opatrností při aktivní infekci a je obvykle kontraindikován u pacientů s manifestní supresí imunitní odpovědi nebo u kterých je imunodeficit prokázán laboratorními testy.

Může se objevit pneumonie (která může v některých případech vést k respiračnímu selhání). V souvislosti s léčbou methotrexátem se mohou vyskytnout potenciálně fatální oportunní infekce včetně pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*. Pokud pacient vykazuje plicní příznaky, je třeba vzít v úvahu možnost pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (viz bod 4.8).

Imunizace

Methotrexát může narušovat výsledky imunologických testů. Imunizace po očkování může být při léčbě methotrexátem méně účinná. V přítomnosti inaktivních, chronických infekcí (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C) je vzhledem k možné aktivaci třeba postupovat obzvláště opatrně. Imunizace živými viry se obvykle nedoporučuje.

Monitorování léčby

Pacienti léčení methotrexátem musí být pečlivě sledováni, aby bylo možné okamžitě odhalit případné toxické účinky. Analýzy před léčbou musí zahrnovat krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu a počtu trombocytů, hladiny jaterních enzymů, vyšetření hepatitidy B a C a provedení testů renálních funkcí a rentgenu plic. Toxické účinky methotrexátu se mohou vyskytnout i při nízkých dávkách a je proto důležité léčené pacienty pečlivě sledovat. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní.

Pacienta je třeba sledovat po zahájení léčby nebo při změně dávky, nebo během období, ve kterém existuje zvýšené riziko zvýšení hladin methotrexátu (např. při dehydrataci).

Podle potřeby se musí provádět biopsie kostní dřeně.

Sledování sérových hladin methotrexátu může významně snížit toxicitu methotrexátu a je proto nezbytné pravidelně monitorovat sérové hladiny methotrexátu v závislosti na dávkování a léčebném protokolu.

Leukopenie a trombocytopenie se obvykle objevují 4–14 dní po podání methotrexátu. Ve vzácných případech může dojít k relapsu leukopenie 12–21 dní po podání methotrexátu. Terapie methotrexátem má pokračovat pouze pokud přínosy převáží rizika závažné myelosuprese (viz bod 4.2).

Útlum krvetvorby: Útlum krvetvorby vyvolaný methotrexátem se může objevit náhle a při zdánlivě bezpečných dávkách. V případě jakéhokoli významného poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů musí být léčba okamžitě ukončena a zahájena vhodná podpurná léčba. Pacienti musí být poučeni, aby hlásili všechny známky a příznaky svědčící o infekci. U pacientů, kteří souběžně užívají hematotoxickou léčbu (např. leflunomid), je třeba pečlivě sledovat krevní obraz a trombocyty.

Testy jaterních funkcí: Zvláštní pozornost je třeba věnovat vzniku jaterní toxicity. Pokud se objeví jakékoli abnormality testů jaterních funkcí nebo jaterní biopsie nebo pokud takové abnormality vzniknou během léčby, nemá být léčba zahájena nebo má být ukončena. Tyto abnormality by se měly během dvou týdnů vrátit k normálu; poté lze v léčbě pokračovat, pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné. K tomu, zda opakované testy biochemie jaterních funkcí nebo propeptid kolagenu typu III mohou dostatečně detekovat hepatotoxicitu, je zapotřebí dalšího výzkumu. Takové vyšetření by mělo

odlišit pacienty, kteří nemají žádné rizikové faktory a pacienty, u nichž jsou rizikové faktory přítomny, např. nadměrná konzumace alkoholu v anamnéze, trvalé zvýšení hladin jaterních enzymů, jaterní onemocnění v anamnéze, rodinná anamnéza dědičných jaterních onemocnění, diabetes mellitus, obezita nebo kontakt s hepatotoxickými léčivými přípravky či chemikáliemi v anamnéze a dlouhodobá léčba methotrexátem či kumulativními dávkami 1,5 g nebo vyššími.

Screening jaterních enzymů v séru: u 13–20 % pacientů bylo hlášeno přechodné zvýšení hladin aminotransferáz na dvojnásobek nebo trojnásobek horní hranice normálu. V případě trvalého zvýšení jaterních enzymů má být zváženo snížení dávky nebo ukončení terapie.

Inzulin-dependentní diabetes

Pacienti trpící inzulin dependentním diabetem mají být pečlivě monitorováni z důvodu možného výskytu jaterní cirhózy nebo zvýšení hladin aminotransferáz.

Pokud to není naprosto nezbytné, nemají být, vzhledem k potenciálně toxickým účinkům na játra, během léčby methotrexátem podávány další hepatotoxické léčivé přípravky, a pacienti se mají vyhnout konzumaci alkoholu nebo ji mají významně omezit (viz bod 4.5). U pacientů, kteří souběžně užívají jiné hepatotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je třeba pečlivěji sledovat hladiny jaterních enzymů. Totéž je třeba zvážit, je-li souběžně podávána hematotoxická léčba.

U pacientů, kterým je podáván methotrexát v nízkých dávkách, se mohou vyskytnout maligní lymfomy; v takovém případě musí být léčba methotrexátem ukončena. Pokud nedojde k samovolnému ústupu lymfomu, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

Funkce ledvin: Léčba methotrexátem má být u pacientů s poruchou funkce ledvin monitorována pomocí vyšetření renálních funkcí a analýzy moči, neboť eliminace methotrexátu je při porušené funkci ledvin nižší, což může vést k závažným nežádoucím účinkům.

U pacientů s možnou poruchou funkce ledvin (např. starší pacienti) je nutné funkci ledvin pečlivě sledovat. To platí především při souběžném podání léčivých přípravků, které ovlivňují exkreci methotrexátu a mohou způsobit poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léky) nebo které mohou vést k poruše krvevorbny. Dehydratace může toxicitu methotrexátu rovněž zvyšovat. Doporučuje se alkalizace moči a zvýšení diurézy.

Dýchací systém: Může se vyskytnout akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s krevní eozinofilií, přičemž hlášena byla i úmrtí. Příznaky typicky zahrnují dyspnoi, kašel (obzvláště suchý, neproduktivní kašel), bolest na hrudi a horečku, jejíž výskyt by měl být monitorován při každé kontrolní návštěvě. Pacienty je třeba informovat o riziku pneumonitidy a poučit je, že pokud u nich dojde k rozvoji přetrvávajícího kašle nebo dyspnoe, mají okamžitě kontaktovat ošetřujícího lékaře. Kromě toho byla při užívání methotrexátu v revmatologických a souvisejících indikacích hlášena plicní alveolární hemoragie. Tato příhoda může být také provázána vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární hemoragii je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.

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

Plicní příznaky vyžadují rychlou diagnózu a ukončení léčby methotrexátem. Pneumonitida se může objevit při jakékoli dávce.

Vitaminové přípravky nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snížit účinnost methotrexátu.

Vysokodávková terapie: Po intravenózním podání vysokých dávek methotrexátu s předchozím ozářením lebky byly hlášeny také případy leukoencefalopatie.

Ačkoli bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje chromozomální poškození somatických buněk u zvířat a buněk kostní dřeně u člověka, tyto účinky jsou přechodné a reverzibilní. U pacientů léčených methotrexátem nejsou dostatečné důkazy, které by umožnily přesvědčivé vyhodnocení jakéhokoli zvýšeného rizika neoplazie.

Pediatrická populace

Methotrexát má být u pediatrických pacientů používán s opatrností. Léčba se má řídit aktuálně publikovanými léčebnými protokoly pro děti. Byla hlášena závažná neurotoxicita, často se manifestující jako generalizované nebo fokální záchvaty, přičemž jejich frekvence je nečekaně vyšší u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií, kteří byli léčeni středně vysokými dávkami intravenózního methotrexátu (1 g/m²). U symptomatických pacientů byly na diagnostických zobrazovacích vyšetřeních často patrný leukoencefalopatie a/nebo mikroangiopatické kalcifikace.

Starší pacienti

Vzhledem ke zhoršení funkce jater a ledvin i snížení zásob kyseliny listové, má být u starších pacientů zváženo podávání relativně nízkých dávek. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni pro výskyt časných známek toxicity.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 345,59 mg sodíku v maximální doporučené denní dávce, což odpovídá 17,27 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Methotrexát se běžně používá v kombinaci s jinými cytostatiky. Během kombinované chemoterapie s přípravky se stejným farmakologickým účinkem lze očekávat aditivní toxicitu, zejména pokud jde o inhibici kostní dřeně, renální, gastrointestinální a pulmonální toxicitu (viz bod 4.4).

Buďte si vědom(a) farmakokinetických interakcí mezi methotrexátem, antikonvulzivy (snížené hladiny methotrexátu v krvi) a 5-fluoruracilem (zvýšený $t_{1/2}$ 5-fluoruracilu).

Při (před)lčbě látkami, které mohou mít nežádoucí účinky ovlivňující kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol), chloramfenikol, pyrimethamin), musí být zváženo riziko výrazných poruch krvetvorby během léčby methotrexátem.

Souběžné podávání léků, které způsobují nedostatek folátu (např. sulfonamidy, trimethoprim/sulfamethoxazol), může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. U pacientů se stávajícím nedostatkem kyseliny listové je proto třeba dbát zvláštní opatrnosti.

V kombinaci s jinými cytostatiky je třeba zvážit opožděnou clearance methotrexátu.

Vzhledem ke svému možnému účinku na imunitní systém může methotrexát zkreslit výsledky očkování a testů (imunologické postupy k zaznamenání imunitní reakce). Během léčby methotrexátem se nesmí provádět souběžné očkování živými vakcínami (viz bod 4.3).

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID).

Nesteroidní protizánětlivá léčiva nesmí být podávána před nebo souběžně s vysokými dávkami methotrexátu, které se používají k léčbě onemocnění jako je osteosarkom. Souběžné podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv a methotrexátu ve vysokých dávkách vedlo dle hlášení ke zvýšení hladin methotrexátu, které se také déle udržely, což vedlo k úmrtí z důvodu závažné hematologické a gastrointestinální toxicity. Po podání nesteroidních protizánětlivých léčiv a salicylátů u zvířecích

modelů bylo hlášeno snížení tabulární sekrece methotrexátu, což může v důsledku vyšších hladin methotrexátu zvyšovat jeho toxicitu. Souběžná léčba nesteroidními protizánětlivými léčivy a nízkými dávkami methotrexátu musí být proto podávána s opatrností.

Oxid dusný

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

Leflunomid

Methotrexát v kombinaci s leflunomidem může zvyšovat riziko pancytopenie a intersticiální pneumonitidy.

Probenecid

Probenecid snižuje renální tubulární transport a jeho použití společně s methotrexátem je proto nutné se vyhnout.

Perorální antibiotika

Perorální antibiotika, jako jsou tetracykliny, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika, mohou snižovat intestinální absorpci methotrexátu nebo interferovat s enterohepatální cirkulací inhibicí střevní mikroflóry, a tak ovlivňovat metabolismus methotrexátu zprostředkovaný bakteriemi. Trimethoprim/sulfamethoxazol v ojedinělých případech zvyšoval u pacientů léčených methotrexátem myelosupresi, pravděpodobně kvůli snížené tubulární sekreci a/nebo aditivnímu antifolátovému účinku.

Antibiotika, jako jsou peniciliny, glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacin a cefalotin, mohou v jednotlivých případech snížit renální clearance methotrexátu, může tak dojít ke zvýšeným sérovým koncentracím methotrexátu se současnou hematologickou a gastrointestinální toxicitou.

Chemoterapeutika

Při podávání vysokých dávek methotrexátu v kombinaci s potenciálně nefrotoickými chemoterapeutiky (např. cisplatinou) bylo pozorováno zvýšení renální toxicity.

Radioterapie

Souběžná léčba methotrexátem a radioterapií může zvýšit riziko nekrózy měkkých tkání a osteonekrózy.

Cytarabin

Souběžná léčba cytarabinem a methotrexátem může zvyšovat riziko závažných neurologických nežádoucích účinků od bolesti hlavy po paralýzu, kóma a příhody podobné cévní mozkové příhodě.

Hepatotoxické přípravky

Riziko zvýšené hepatotoxicity při podávání methotrexátu souběžně s jinými hepatotoickými přípravky nebylo dosud zkoumáno. Hepatotoxicita však byla v těchto případech hlášena. U pacientů, kterým je podávána souběžná léčba léčivy se známým hepatotoickým účinkem (např. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, retinoidy), musí být pečlivě monitorovány známky jakéhokoli zvýšení hepatotoxicity.

Pravidelná konzumace alkoholu a podávání dalších hepatotoických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost hepatotoických účinků methotrexátu.

Hematotoxické přípravky

Podávání dalších hematotoických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost závažných hematotoických nežádoucích účinků methotrexátu. Souběžné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoický účinek methotrexátu, a to hlavně u starších pacientů. Z tohoto důvodu nemají být tyto přípravky používány souběžně.

Theofylin

Methotrexát může snižovat clearance theofylinu. Hladiny theofylinu musí být proto během souběžné léčby s methotrexátem monitorovány. Během léčby methotrexátem je třeba se vyvarovat nadměrné konzumace nápojů obsahujících kofein nebo theofylin (káva, nápoje obsahující kofein, černý čaj), protože účinnost methotrexátu může být snížena v důsledku možné interakce mezi methotrexátem a methylxanthiny na adenosinových receptorech.

Merkaptopurin

Methotrexát zvyšuje plazmatické koncentrace merkaptopurinu. Při kombinaci methotrexátu a merkaptopurinu proto může být nutné upravit dávku.

Léčiva se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny

Methotrexát se částečně váže na sérový albumin. Jiné, silně se vážící léčivé přípravky, jako jsou salicyláty, fenybutazon, fenytoin, barbituráty, trankvilizéry, perorální antikoncepce, tetracykliny, deriváty amidopyrinu, sulfonamidy, hypoglykemika, diuretika, kyselá protizánětlivá látka a kyselina p-aminobenzoová, mohou zvyšovat toxicitu methotrexátu jeho vyvázáním, a tím zvýšit biologickou dostupnost (nepřímé zvýšení dávky).

Furosemid

Vzhledem ke kompetitivní inhibici tubulární sekrece může souběžné podávání furosemidu a methotrexátu vést ke zvýšení hladin methotrexátu.

Vitaminy

Vitaminové přípravky obsahující kyselinu listovou nebo její deriváty mohou způsobovat sníženou odpověď na systémově podávaný methotrexát. Stavy spojené s nedostatkem kyseliny listové však mohou zvyšovat riziko toxicity methotrexátu.

Inhibitory protonové pumpy

Literární údaje ukazují, že současné podávání inhibitorů protonové pumpy a methotrexátu, zejména ve vysokých dávkách, může vést ke zvýšeným a déle trvajícím plazmatickým hladinám methotrexátu a/nebo jeho metabolitů, což může vést k toxicitě methotrexátu. Souběžné podávání methotrexátu a omeprazolu vedlo k opožděné renální eliminaci methotrexátu. V jednom případě byla v kombinaci s pantoprazolem hlášena inhibice renální eliminace metabolitu 7-hydroxymethotrexátu s myalgii a třesením.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

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

Antikoncepce u mužů

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

Jako preventivní opatření se u sexuálně aktivních mužů nebo jejich partnerek doporučuje používání spolehlivé antikoncepce během léčby muže a po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení podávání

methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 3 měsíců po přerušení podávání methotrexátu nesmí darovat sperma.

Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací kontraindikováno. 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 často 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.

Kojení

Methotrexát přechází do mateřského mléka v množstvích, která i v terapeutických dávkách představují riziko pro kojence. Kojení proto musí být před zahájením léčby methotrexátem přerušeno (viz bod 4.3).

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

Vzhledem k tomu, že se jako nežádoucí účinek může objevit únava a závrať, může být schopnost reagovat a posoudit situaci narušena, což je třeba vzít v úvahu např. při řízení dopravních prostředků nebo vykonávání činností vyžadujících vysoký stupeň přesnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Konvenční a vysokodávková terapie

Frekvence a stupeň závažnosti nežádoucích účinků závisí na podané dávce, délce expozice a způsobu podávání, přičemž nežádoucí účinky byly pozorovány při všech dávkách a mohou se objevit kdykoli během léčby. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny v počátečním stadiu, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je dávku třeba snížit nebo přerušit léčbu a zahájit příslušná opatření (viz bod 4.9). Znovuzahájení léčby methotrexátem má být provedeno opatrně a po pečlivém zvážení, zda je další léčba nutná. Je nutné pečlivě sledovat případný opětovný výskyt toxicity.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří ulcerózní stomatitida, leukopenie, nauzea a nadýmání. Dalšími často hlášenými nežádoucími účinky jsou pocit nemoci (pacient se necítí dobře), neobvyklá únava, třesavka a horečka, závrať, snížená odolnost proti infekcím. Léčba kyselinou folinovou v průběhu terapie vysokými dávkami může řadu nežádoucích účinků zmírňovat nebo zabránovat jejich vzniku. Pokud má pacient známky leukopenie, doporučuje se dočasně přerušit léčbu.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Herpes zoster			Sepse, oportunní infekce (v některých případech mohou být fatální), infekce způsobené cytomegalovirem	
Srdeční poruchy				Perikarditida, perikardiální efuze, perikardiální tamponáda		
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukocytopenie, trombocytopenie a anémie	Pancytopenie, agranulocytóza, poruchy krvetvorby	Megaloblastická anémie	Závažné případy útlumu kostní dřeně, aplastická anémie, lymfadenopatie, eozinofilie a neutropenie, lymfoproliferativní onemocnění	Krvácení, hematom

Poruchy imunitního systému			Anafylaktoidní reakce, alergická vaskulitida		Imunosuprese, hypogamaglobulinemie	
Psychiatrické poruchy					Nespavost, kognitivní dysfunkce	Psychóza
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, únava, ospalost	Vertigo, zmatenost, deprese, záchvaty, křeče, encefalopatie	Závažné poruchy vidění, změny nálady, paréza, vliv na řeč včetně dysartrie a afázie, myelopatie	Bolest, svalová slabost nebo parestezie končetin, myastenie, změny vnímání chutí (kovová chuť), meningismus (paralýza, zvracení), akutní aseptická meningitida	
Poruchy oka				Poruchy zraku, rozmazané vidění	Konjunktivitida, retinopatie, přechodná slepota/ztráta zraku, periorbitální otok, blefaritida, epifora, fotofobie	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Jednotlivé případy lymfomu, který v mnoha případech po ukončení léčby methotrexátem ustoupil.		Syndrom nádorového rozpadu	
Cévní poruchy			Vaskulitida	Hypotenze, tromboembolické příhody (včetně arteriální a cerebrální trombózy, trombo-		Edém mozku, petechie

				flebitidy, hluboké žilní trombózy, retinální žilní trombózy, plicní embolie)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní komplikace v důsledku intersticiální alveolitidy/ pneumonitidy a s tím spojená úmrtí (nezávislé na dávce a délce léčby methotrexátem). Typickými příznaky mohou být: celkový pocit nemoci suchý, dráždivý kašel; dušnost progredující do klidové dyspnoe, bolest na hrudi, horečka. Pokud existuje podezření na takové komplikace, je nutné okamžitě přerušit léčbu methotrexátem a vyloučit infekce (včetně pneumonie).	Plicní fibróza	Faryngitida, apnoe, bronchiální astma	Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> , dušnost, chronická obstrukční plicní nemoc. Byly rovněž pozorovány infekce včetně pneumonie. Pleurální výpotek	Akutní plicní edém
Gastrointestinální poruchy	Ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, bolest břicha,	Průjem (obzvláště během prvních 24–48 hodin po podání methotrexátu)	Gastrointestinální krvácení a vředy, pankreatitida	Gingivitida, enteritida, meléna (krev ve stolici), malabsorpce	Hematemaze (zvracení krve), toxické megakolon	Toxické megakolon

	záněť a ulcerace sliznice v ústech a hrdle (obzvlášť během prvních 24–48 hodin po podání methotrexátu). Stomatitida, dyspepsie					
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hodnot jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubin)		Rozvoj jaterní steatózy, fibrózy a cirhózy (objevuje se často i přes pravidelně sledované normální hladiny jaterních enzymů); diabetické komplikace; pokles hladiny sérového albuminu	Akutní hepatitida a hepatotoxicita	Reaktivace chronické hepatitidy, akutní degenerace jater. Dále byla pozorována hepatitida způsobená herpes simplex a porucha funkce jater (viz také poznámky týkající se biopsie jater v bodě 4.4)	Poruchy metabolismu
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Exantém, erytém, svědění	Kopřivka, zvýšená pigmentace kůže, vypadávání vlasů, zvýšení počtu revmatických uzlíků, herpes zoster, bolestivé léze psoriatických ložisek, závažné toxické reakce: vaskulitida, herpetiformní kožní erupce, Stevensův-Johnsonův	Zvýšené pigmentové změny na nehtech, akné, petechie, ekchymózy, erythema multiforme, kožní erytematózní výsevy	Furunkulóza, teleangiektázie, akutní paronychium, Dále byly hlášeny nokardióza, histoplazmóza a kryptokoková mykóza a diseminovaný herpes simplex. Alergická vaskulitida, hidradenitida	Kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida, kožní nekróza

			syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), fotosenzitivní reakce			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoporóza, artralgie, myalgie	Únavová zlomenina		Osteonekróza za čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních)
Poruchy ledvin a močových cest			Zánět a ulcerace močového měchýře (případně s hematurií), dysurie	Renální selhání, oligurie, anurie, azotemie, hyperurikemie, zvýšené sérové hladiny kreatininu a urey	Proteinurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Zánět a ulcerace vagíny		Ztráta libida, impotence, oligospermie, poruchy menstruace, vaginální výtok, infertilita, gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Závažné alergické reakce progredující do anafylaktického šoku		Horečka, porucha hojení ran	
Poruchy metabolismu a výživy				Diabetes mellitus		

Hlášeny byly rovněž následující nežádoucí účinky, ale jejich frekvence nebyla dosud stanovena: pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (včetně reverzibilních případů), úmrtí plodu, poškození plodu, potrat.

Systémová orgánová toxicita

Lymfom

U pacientů podstupujících terapii nízkými dávkami může dojít k rozvoji maligního lymfomu, který však může po skončení terapie methotrexátem ustoupit a nemusí být proto nutné zahajovat cytotoxickou léčbu. Pokud lymfom neustoupí, je třeba nejprve ukončit terapii methotrexátem a zahájit vhodnou léčbu.

Hematologická

Methotrexát může potlačovat krvetvorbu a způsobovat anémii, aplastickou anémii, pancytopenii, leukopenii, neutropenii a/nebo trombocytopenii. Methotrexát je nutné podávat opatrně pacientům s malignitami a dalšími faktory, které ovlivňují krvetvorbu. Nádorová onemocnění mají být methotrexátem léčena pouze, pokud potenciální přínosy převáží riziko myelosuprese.

Plic

Plicní onemocnění způsobené methotrexátem, včetně akutní a chronické intersticiální pneumonitidy, je potenciálně nebezpečnou komplikací, která se může objevit kdykoli během léčby. Tento nežádoucí účinek byl hlášen při nízkých dávkách a není vždy zcela reverzibilní. Byly hlášeny případy úmrtí. Znamky plicního poškození nebo příznaky jako je suchý neproduktivní kašel, horečka, bolest na hrudi, dyspnoe, hypoxemie a infiltráty patrné na rentgenovém snímku plic, nebo nespecifická pneumonitida, objevující se v souvislosti s léčbou methotrexátem, mohou naznačovat potenciálně závažné poškození a vyžadují ukončení léčby a pečlivé vyšetření. Změny na plicích se mohou objevit při jakékoli dávce. Je nutné vyloučit možnost infekce (včetně pneumonie).

Gastrointestinální

Pokud se objeví zvracení, průjem nebo stomatitida s následnou dehydratací, musí být terapie methotrexátem ukončena do doby, než se pacient zotaví. Může se objevit hemorrhagická enteritida a úmrtí z důvodu perforace střeva. Methotrexát musí být používán s velkou opatrností u pacientů s peptickými vředy nebo ulcerózní kolitidou. Stomatitidě lze předcházet nebo ji zmírňovat používáním ústní vody s obsahem kyseliny folinové.

Játra

K methotrexátu se váže potenciální riziko akutní hepatitidy a chronické hepatotoxicity (fibróza a cirhóza). Chronická toxicita je potenciálně fatální a objevuje se často po dlouhodobém podávání (obecně po 2 a více letech) a po celkové kumulativní dávce vyšší než 1,5 g. Ve studiích s pacienty s psoriázou byla hepatotoxicita úměrná kumulativní dávce a byla potencována alkoholismem, nadváhou, diabetem a věkem.

Po léčbě methotrexátem se často objevuje přechodné zhoršení hladin jaterních enzymů, které obvykle nevyžaduje úpravu léčby. Existující abnormální hladiny jaterních enzymů a/nebo snížení hladiny sérového albuminu mohou naznačovat významnou hepatotoxicitu.

Methotrexát způsobil reaktivaci hepatitidy B a exacerbaci hepatitidy C, v některých případech fatální. Některé případy reaktivace hepatitidy B se objevily až po ukončení léčby methotrexátem. U pacientů s hepatitidou B nebo C v anamnéze mají být provedeny klinické a laboratorní testy k zjištění výskytu jaterního onemocnění. Na základě těchto vyšetření může být léčba methotrexátem pro některé pacienty nevhodná.

V případě poruchy funkce jater může docházet ke zhoršení nežádoucích účinků methotrexátu (obzvláště stomatitidy).

Ledviny

Methotrexát může způsobovat poškození ledvin, což může vést k akutnímu selhání ledvin. Renální funkce mohou být po vysokodávkové terapii zhoršeny do té míry, že je inhibována exkrece methotrexátu, což může vést k systémové toxicitě methotrexátu. Aby se předešlo selhání ledvin, doporučuje se alkalizace moči a adekvátní přísun tekutin (alespoň 3 l/den). Doporučuje se měření hladiny methotrexátu v séru a funkce ledvin.

Kůže

Během několika dnů po perorálním, intramuskulárním, intravenózním nebo intratekálním podání jedné nebo opakovaných dávek methotrexátu byly hlášeny závažné, v některých případech fatální kožní reakce, včetně toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu a

erythema multiforme. Radiační dermatitida a spálení sluncem se můžou během podání methotrexátu zhoršit.

CNS

Po intravenózní léčbě methotrexátem u pacientů po kraniospinální radioterapii byly hlášeny případy leukoencefalopatie. Závažná neurotoxicita, často se manifestující jako generalizované nebo fokální záchvaty, byla hlášena s neočekávaným nárůstem frekvence u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií léčených středně vysokými dávkami intravenózního methotrexátu (1 g/m²). U symptomatických pacientů byly na rentgenových snímcích často patrné leukoencefalopatie a/nebo mikroangiopatické kalcifikace.

Chronická leukoencefalopatie byla také hlášena u pacientů léčených opakovanými vysokými dávkami methotrexátu společně s kyselinou folinovou, a to i bez souběžné kranialní radioterapie. Ukončení léčby methotrexátem nevedlo vždy k úplnému zotavení. Leukoencefalopatie byla také hlášena i u pacientů léčených tabletami methotrexátu.

U pacientů podstupujících léčbu vysokými dávkami byl pozorován výskyt jednoho přechodného akutního neurologického syndromu. Projevy tohoto neurologického syndromu mohou zahrnovat abnormální chování, fokální senzomotorické příznaky, včetně přechodné slepoty a abnormálních reflexů. Přesná příčina je nejasná.

Intratekální terapie

Subakutní neurotoxicita je po ukončení léčby methotrexátem obvykle reverzibilní.

Třídy orgánových systémů	Časté (> 1/100)
Poruchy centrálního a periferního nervového systému	Bolest hlavy, chemická arachnoiditida, subakutní neurotoxicita, nekrotizující demyelinizační leukoencefalopatie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea a zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka

Chemická arachnoiditida, která se může objevit několik hodin po intratekálním podání methotrexátu, je charakterizovaná bolestí hlavy, bolestí zad, ztuhnutím šíje, zvracením, horečkou, meningismem a pleocytózou v mozkomíšním moku podobnou jako u bakteriální meningitidy. Arachnoiditida obvykle během několika dní odezní.

Subakutní neurotoxicita, běžná po často opakovaném intratekálním podání, postihuje především motorické funkce v mozku nebo míše. Může se objevit paraparéza/paraplegie s postižením jednoho nebo více míšních nervových kořenů, tetraplegie, cerebelární dysfunkce, paralýza kranialních nervů a epileptické záchvaty.

Nekrotizující demyelinizační leukoencefalopatie se může objevit několik měsíců nebo let po zahájení intratekální terapie. Tento stav je charakterizován progresivním neurologickým zhoršením s pozvolným nástupem, zmateností, podrážděností a ospalostí. V konečném důsledku se může rozvinout těžká demence, dysartrie, ataxie, spasticita, záchvaty a kóma. Tento stav může být fatální. Leukoencefalopatie se objevuje především u pacientů, kterým byla podávána velká množství methotrexátu intratekálně v kombinaci s kranialní radioterapií a/nebo systémově podávaným methotrexátem.

Po intratekálním podání methotrexátu je nutné u pacienta sledovat příznaky neurotoxicity (meningeální zánět, přechodná nebo trvalá paréza, encefalopatie).

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:

4.9 Předávkování

Případy předávkování tímto přípravkem se obvykle týkaly perorálního a intratekálního podání, avšak hlášeno bylo i předávkování v souvislosti s intravenózním a intramuskulárním podáním.

Hlášení předávkování při perorálním podání byla často spojena s neúmyslným denním podáním namísto týdenního. Mezi příznaky často hlášené po perorálním předávkování patří příznaky a známky, které se objevují i při farmakologických dávkách, obzvláště hematologické a gastrointestinální reakce jako je leukopenie, trombocytopenie, anémie, pancytopenie, neutropenie, myelosuprese, mukozitida, stomatitida, ulcerace v ústní dutině, nauzea, zvracení, gastrointestinální ulcerace, gastrointestinální krvácení. V některých případech nebyly hlášeny žádné příznaky. V souvislosti s předávkováním byla hlášena i úmrtí. V těchto případech byly hlášeny i stavy jako je sepse nebo septický šok, selhání ledvin a aplastická anémie.

Nejčastějšími příznaky intratekálního předávkování jsou CNS příznaky včetně bolesti hlavy, nauzey a zvracení, záchvatů nebo křečí a akutní toxické encefalopatie. V některých případech nebyly hlášeny žádné příznaky. Po intratekálním předávkování byly hlášeny i případy úmrtí. U těchto pacientů byla hlášena také cerebelární herniace doprovázející zvýšený intrakraniální tlak a toxická encefalopatie.

Doporučená léčba

Léčba antidotem: Má být podána parenterálně kyselina folinová v dávce minimálně se rovnající dávce methotrexátu a to, pokud je to jen trochu možné, do hodiny. Kyselina folinová je indikována k minimalizaci toxicity a k odvrácení účinků předávkování methotrexátem. Léčba kyselinou folinovou má být zahájena co možná nejdříve. Čím delší je interval mezi podáním methotrexátu a zahájením léčby kyselinou folinovou, tím nižší je účinek kyseliny folinové na potlačení toxicity. Monitorování sérových koncentrací methotrexátu je nezbytné k určení optimální dávky kyseliny folinové a délky léčby.

V případě velkého předávkování může být nutné zajistit hydrataci a alkalizaci moči k prevenci precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Ani standardní hemodialýza ani peritoneální dialýza nezvyšují eliminaci methotrexátu. U intoxikace methotrexátem může mít smysl vyzkoušet akutní intermitentní hemodialýzu s použitím vysoce permeabilního dialyzéru.

Intratekální předávkování může vyžadovat intenzivní systémová podpůrná opatření, jako je systémové podání vysokých dávek kyseliny folinové, alkalická diuréza, akutní drenáž mozkomíšního moku a ventrikulární lumbální perfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika: analoga kyseliny listové, ATC kód: L01BA01

Methotrexát je antagonist kyseliny listové s cytostatickým účinkem. Vzhledem k tomu, že má methotrexát vyšší afinitu k enzymu dihydrofolát reduktáze než přirozený substrát, tedy kyselina listová, inhibuje methotrexát konverzi kyseliny listové na kyselinu tetrahydrolistovou. V důsledku toho je inhibována syntéza DNA a tvorba nových buněk. Methotrexát je specifický pro s-fázi. Aktivně proliferující tkáň, jako jsou maligní buňky, kostní dřev, fetální buňky, epitel a buňky a střevní sliznice, jsou na působení methotrexátu obecně nejcitlivější.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po intravenózním podání je maximálních sérových koncentrací methotrexátu dosaženo přibližně po 0,5–1 hodině. Obzvláště při opakovaných dávkách se projevuje velká interindividuální i intraindividuální variabilita. Subkutánní, intravenózní a intramuskulární podání prokázalo podobnou biologickou dostupnost.

Distribuce:

Přibližně polovina absorbovaného methotrexátu je navázána na plazmatické bílkoviny, avšak vazba je reverzibilní a methotrexát snadno difunduje do buněk, přičemž nejvyšších koncentrací je dosaženo v játrech, slezině a ledvinách ve formě polyglutamátu, který zde může přetrvávat po dobu několika týdnů až měsíců. Methotrexát rovněž v menší míře přechází do mozkomíšního moku.

Biotransformace:

Eliminační poločas je přibližně 3 až 10 hodin při terapii nízkými dávkami a přibližně 8 až 15 hodin při terapii vysokými dávkami. Poločas může být prodloužen na 4násobek normální délky u pacientů s třetími prostory (pleurální výpotek, ascites). Přibližně 10 % podaného methotrexátu je metabolizováno intrahepatálně. Hlavním metabolitem je 7-hydroxymethotrexát. Methotrexát prochází placentární bariérou u potkanů a opic.

Eliminace:

Eliminace z plazmy je třífázová a většina methotrexátu je vyloučena v nezměněné formě močí do 24 hodin. Vylučování probíhá převážně v nezměněné formě, primárně ledvinami glomerulární filtrace a aktivní sekrecí v proximálních tubulech. Přibližně 5-20 % methotrexátu a 1-5 % 7-hydroxymethotrexátu je eliminováno žlučí. Existuje výrazný enterohepatální průtok krve.

V případě renální insuficience je eliminace významně opožděna. Porucha eliminace v přítomnosti jaterní insuficience není známa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Studie chronické toxicity na myších, potkanech a psech prokázaly toxické účinky ve formě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity.

Mutagení a kancerogenní potenciál

Dlouhodobé studie na potkanech, myších a křečcích neprokázaly žádné známky tumorigenního potenciálu methotrexátu. Methotrexát indukuje genové a chromozomální mutace *in vitro* i *in vivo*. U člověka existuje podezření na mutagení účinek.

Reprodukční toxikologie

Teratogenní účinky byly identifikovány u čtyř druhů (potkani, myši, králíci, kočky). U opic druhu makak rhesus se nevyskytly žádné malformace srovnatelné s malformacemi u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný
hydroxid sodný (k úpravě pH)
kyselina chlorovodíková (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 s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené lahvičky: 18 měsíců.

Lahvička po prvním otevření: použijte okamžitě po prvním otevření.

Po naředění: 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění/rekonstituce neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po naředění, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 2 ml: čirá, skleněná injekční lahvička (USP typ 1), uzavřená šedým pryžovým uzávěrem a oranžovým „flip-off“ víčkem.

Injekční lahvička 20 ml a 40 ml: čirá, skleněná injekční lahvička (USP typ 1), uzavřená šedým pryžovým uzávěrem a levandulově zbarveným „flip-off“ víčkem.

Velikost balení:

1×2ml injekční lahvička v krabičce

1×20ml injekční lahvička v krabičce

1×40ml injekční lahvička v krabičce

10×20ml injekční lahvička v krabičce

10×40ml injekční lahvička v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok se má před použitím vizuálně zkontrolovat. Použit se může pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Injekce methotrexátu se následně může naředit odpovídajícím roztokem, bez konzervačních látek, jako např. roztokem glukózy (5%) nebo roztokem chloridu sodného (0,9%).

S ohledem na zacházení s přípravkem mají být brána v potaz následující doporučení: přípravek má být používán a podáván pouze vyškolenými pracovníky; mísení roztoku má být prováděno pouze na vyhrazených místech, navrhovaných tak, aby byl chráněn personál a životní prostředí (např. laminární boxy); má se používat ochranné oblečení (včetně rukavic, ochrany očí, a pokud je třeba, i masek).

Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s přípravkem Methotrexat Accord zacházet a/nebo jej podávat.

Methotrexát nemá přijít do styku s kůží nebo sliznicí. V případě kontaminace musí být zasažená oblast okamžitě omývána hojným množstvím vody po dobu minimálně deseti minut.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Odpad má být zlikvidován pečlivě ve vhodných samostatných kontejnerech, zřetelně označených dle svého obsahu (protože pacientovy tělesné tekutiny a exkrementy mohou také obsahovat značné množství cytostatik, bylo doporučeno, že se s nimi, a s materiálem jako je například kontaminované ložní prádlo, má zacházet také jako s nebezpečným odpadem). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky spalováním.

Mají být zavedeny adekvátní postupy při náhodné kontaminaci v důsledku rozlití roztoku; expozice personálu cytostatiky má být zaznamenána a monitorována.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/701/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 09. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 1. 2025