# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

METHOTREXAT SANDOZ 500
METHOTREXAT SANDOZ 1000
METHOTREXAT SANDOZ 5000
injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 100 mg metotrexátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 9,12 – 11,143 mg sodíka, čo je menej ako 1 mmol v jednej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry žltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

**Gestačné trofoblastové nádory**
- Ako monoterapia u dospelých pacientov a adolescentov s dobrou prognózou („nízke riziko“).
- V kombinácii s inými cytostatikami na liečbu dospelých pacientov a adolescentov so zlou prognózou („vysoké riziko“).

**Karcinóm prsníka**
- V kombinácii s inými cytostatikami na ajduvantnú terapiu po resekcii nádoru alebo mastektómii u **včasnej invazívnej rakoviny prsníka u dospelých pacientov**.

**Skvamocelulárny karcinóm v oblasti hlavy a krku:**
- Na monoterapiu metastatického alebo rekurentného ochorenia bez možnosti chirurgického odstránenia alebo použitia rádioterapie u dospelých pacientov.

**Liečba Non-Hodgkinovho lymfómu v kombinácii s inou liečbou a na profylaxiu CNS relapsu u dospelých a pediatrických pacientov.**

**Akútna lymfoblastová leukémia (ALL)**:
- liečba ALL v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi a na profylaxiu CNS relapsu u dospelých a pediatrických pacientov.

**Osteosarkóm**

- V kombinácii s inými cytostatikami v adjuvantnej a neo-adjuvantnej terapii **ako súčasť prvolíniovej liečby pediatrických a dospelých pacientov**.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Metotrexát majú predpisovať iba lekári, ktorí majú odborné vedomosti o používaní metotrexátu a plne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.
Ošetrujúci lekár určí trvanie liečby na základe liečebného protokolu a individuálnej situácie liečby.

METHOTREXAT SANDOZ sa môže podať intramuskulárne, intravenózne (bolusová injekcia alebo infúzia) alebo intratekálne (na intratekálne podanie sa majú používať iba liekové formy s nízkou koncentráciou). Dávky vychádzajú z telesnej hmotnosti pacienta alebo telesného povrchu.

V rámci terapie vysokými dávkami sa metotrexát používa ako kontinuálna i.v. infúzia (zriedená s glukózou v laktátovom Ringerovom roztoku, glukózou v Ringerovom roztoku, glukózou v roztoku chloridu sodného, vodného roztoku s glukózou alebo fruktózového roztoku, laktátového Ringierovho roztoku alebo roztoku chloridu sodného).

Je potrebné vyhnúť sa kontaktu s metotrexátom na koži a sliznici. V prípade kontaminácie je potrebné zasiahnuté miesta okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody.

Liečba metotrexátom si vyžaduje stanovovanie hladinu metotrexátu v sére.

Metotrexát sa môže podávať ako liečba nízkymi dávkami, liečba strednými dávkami a liečba vysokými dávkami.
- Liečba nízkou dávkou metotrexátu
  Jedna dávka do 100 mg/m$^2$ plochy povrchu tela
- Liečba strednou dávkou metotrexátu
  Jedna dávka 100 mg/m$^2$ – 1000 mg/m$^2$ plochy povrchu tela
- Liečba vysokou dávkou metotrexátu
  Jedna dávka 1000 mg/m$^2$ plochy povrchu tela alebo viac

Vysoké dávky môžu viesť k precipitácii metotrexátu a jeho metabolitov v renálnych tubuloch (pozri časť 4.4). Na zníženie rizika nefrotoxicity sa odporúča vysoký príjem tekutín a alkalizácia moču na pH ≥ 7 perorálnym alebo intravenóznym podaním hydrogénuhličitanu sodného (napr. 5 x 625 mg tablety každé 3 hodiny). Liečba vysokými dávkami metotrexátu (≥ 500 mg/m$^2$) sa nemá začať, ak je pH moču nižšie ako 7,0. Adekvátna hydratácia a alkalizácia moču sa musia začať pred infúziou a pokračovať počas celej liečby. Počas liečby sa má pH moču pravidelne monitorovať a ak pH klesne pod 7,0; majú sa prijať nápravné opatrenia.

**<u>Gestačné trofoblastové nádory:</u>**

**Manažment pacientok s nízko rizikovým gestačným trofoblastovým nádorom:**

<u>Dospelé pacientky:</u>

Monoterapia metotrexátom s kyselinou folínovou (50 mg intramuskulárnou injekciou opakovanou každých 48 hodín v celkovom počte štyroch dávok; kyselina folínová 15 mg perorálne 30 hodín po každej injekcii metotrexátu). Cykly sa opakujú každé 2 týždne.

<u>Dospievajúce pacientky:</u>

Dávkovanie je ako u dospelých, ale dávky sú upravené nasledovne: metotrexát (1 mg/kg/deň v štyroch dávkach i.m. každých 48 hodín), kyselina folínová (0,1 mg/kg/deň i.m. alebo PO v štyroch dávkach, tiež každých 48 hodín).

**Manažment pacientok s vysoko rizikovým gestačným trofoblastovým nádorom:**

Dospelé a dospievajúce pacientky:

EMA/CO terapia
1. deň: etoposid, aktinomycín D, metotrexát (300 mg/m$^2$ i.v. infúziou počas 12 hodín)
Deň 2: etoposid, aktinomycín D, kyselina folínová (začína 24 hodín po začatí infúzie metotrexátu)
Deň 8 (CO): vinkristín, cyklofosfamid
Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

Pacientky do 12 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť metotrexátu v liečbe gestačných trofoblastových nádorov nebola stanovená.

**Karcinóm prsníka:**

Dospelí:

CMF protokol: Metotrexát (40 mg/m$^2$ IV), cyklofosfamid (600 mg/m$^2$ IV) a fluorouracil (600 mg/m$^2$ IV) sa podávajú 1. a 8. deň cyklu. Jeden cyklus trvá 28 dní. Celková dĺžka liečby je 6 cyklov.
Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť metotrexátu v liečbe karcinómu prsníka nebola stanovená.

**Skvamocelulárny karcinóm v oblasti hlavy a krku:**

Dospelí:

40 až 60 mg/m$^2$ raz týždenne IV až do progresie ochorenia alebo toxicity.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť metotrexátu v liečbe skvamocelulárneho karcinómu v oblasti hlavy a krku nebola stanovená.

**Non-Hodgkinov lymfóm:**

Nasledujúce dávkovacie režimy sú uvedené ako príklady. Je potrebné vždy sa riadiť súčasnými liečebnými protokolmi.

Dospelí:

Difúzny veľkobunkový B-lymfóm: CNS profylaxia: súčasťou liečebného režimu môže byť IT metotrexát v dávke 15 mg a IV metotrexát v dávke 1 až 3,5 g/m$^2$.

Primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm: metotrexát je súčasťou MACOP-B protokolu a podáva sa v dávke 400 mg/m$^2$ IV v 2., 6. a 10. týždeň.

Primárny testikulárny lymfóm: CNS profylaxia: súčasťou liečebného režimu môže byť IT metotrexát alebo IV metotrexát.

Primárny CNS lymfóm: súčasťou liečby je vysokodávkový metotrexát (3 až 8 g/m$^2$ IV).

T-lymfóm spojený s enteropatiou: metotrexát v dávke 1,5 g/m$^2$ IV je súčasťou liečebného protokolu.

Extranodálny NK/T-lymfóm: metotrexát v dávke 3 g/m$^2$ je súčasťou AspaMetDex protokolu a v dávke 2 g/m$^2$ IV je súčasťou SMILE protokolu.

Podrobnejšie informácie sú dostupné v príslušnom protokole.

Pediatrická populácia:

Lymfoblastický lymfóm:

Protokol LBL 2018: Súčasťou liečby môže byť IV metotrexát v dávke 5 g/m$^2$ podávaný IV infúziou počas 24 hodín v kombinácii s ďalšou liečbou. Súčasťou liečby je aj IT podávanie metotrexátu v dávkach upravených podľa veku – viď časť pre IT podávanie. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

Non-Hodgkinov B-bunkový lymfóm:

Protokol B-NHL 2013: Súčasťou liečby je IV metotrexát v dávke 1 až 8 g/m$^2$ podávaný IV infúziou v kombinácii s ďalšou liečbou. Súčasťou liečby je aj IT podávanie metotrexátu v dávkach upravených podľa veku – viď časť pre IT podávanie. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

**Akútna lymfoblastová leukémia**

Nasledujúce dávkovacie režimy sú uvedené ako príklady. Je potrebné vždy sa riadiť súčasnými liečebnými protokolmi, ktoré závisia od rôznych faktorov, ako napríklad od veku, rizikovej skupiny či imunologickej klasifikácie.

Dospelí pacienti:

Hyper-CVAD protokol: pozostáva z 8 cyklov trvajúcich 21 dní, striedajú sa liečebné cykly hyper-CVAD (cykly 1, 3, 5 a 7) s vysokou dávkou metotrexátu (1 g/m$^2$ IV v deň 1) a cytozínarabinozidu (cykly 2, 4, 6 a 8). Liečebný režim zahŕňa aj podávanie 12 mg metotrexátu intratekálne. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

GMALL 07/2003 protokol: V rámci konsolidačnej fázy sa metotrexát podáva v dávke 1,5 g/m$^2$ ako IV infúzia počas 24 hodín v deň 1 v kombinácii s inou liečbou. V rámci indukcie remisie a konsolidačnej fázy sa metotrexát podáva aj intratekálne v dávke 15 mg. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

Pediatrická populácia:

AIEOP-BFM ALL 2017 protokoly: Súčasťou liečby môže byť vysokodávkový metotrexát 5 g/m$^2$ podávaný IV infúziou počas 24 hodín v kombinácii s ďalšou liečbou. Súčasťou liečby je aj IT podávanie metotrexátu v dávkach upravených podľa veku – viď časť pre IT podávanie. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

**Osteosarkóm**

Prvolíniová liečba pediatrických a dospelých pacientov:

MAP protokol:

Neoadjuvantné cykly 1 až 2 (jeden cyklus trvá 5 týždňov): metotrexát (12 g/m$^2$ IV infúzia do maximálnej dávky 20 g) sa podáva v 4. a 5. týždeň cyklu v kombinácii s ďalšou liečbou. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

Adjuvantné cykly 3 až 6 (jeden cyklus trvá 4 alebo 5 týždňov): metotrexát (12 g/m$^2$ IV infúzia do maximálnej dávky 20 g) sa podáva v 3. a 4. alebo 4. a 5. týždeň cyklu v kombinácii s ďalšou liečbou. Podrobnejšie informácie sú dostupné v protokole.

**Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek**
Dávky metotrexátu sa majú pri zhoršenej funkcii obličiek znížiť podľa klírensu kreatinínu a hladiny metotrexátu v sére. Funkcia obličiek sa môže v dôsledku používania metotrexátu zhoršiť.

Keďže sa metotrexát vylučuje hlavne obličkami, u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu sa môžu očakávať zvýšené sérové koncentrácie metotrexátu, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám.

Relevantné dávkovacie schémy by sa preto mali upraviť podľa zhoršenej funkcie obličiek (pozri časť 4.3 a 4.4) podľa klírensu kreatinínu a priebehu hladiny metotrexátu v sére nasledovne:

Úprava dávky metotrexátu pri liečbe metotrexátom > 100 mg / m$^2$ u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (stredné až vysoké dávky metotrexátu).

| Klírens kreatinínu (ml/min) | Dávka |
|---|---|
| > 80 | zostáva štandarná dávka metotrexátu |
| = 80 | 75 % zo štandardnej dávky |
| = 60 | 63 % zo štandardnej dávky |
| < 60 | použiť iný druh liečby |

Úprava dávky metotrexátu pri liečbe metotrexátom < 100 mg / m$^2$ u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (nízke dávky metotrexátu).

| Klírens kreatinínu (ml/min) | Dávka |
|---|---|
| ≥ 60 | zostáva štandarná dávka metotrexátu |
| 30-59 | 50 % zo štandardnej dávky |
| < 30 | použiť iný druh liečby |

Je potrebné uplatniť aj odporúčania v publikovaných protokoloch.
Pri zvolení dávky je potrebné sa riadiť aj toxicitou, nie len klírensom a koncentráciou metotrexátu.

**Dávkovanie u pacientov s patologickou akumuláciou tekutín**
Metotrexát sa len pomaly vylučuje z patologických akumulácií tekutín v telových dutinách, ako je napríklad ascites alebo pleurálny výpotok (tzv. tretí priestor), čo vedie k predĺženiu polčasu eliminácie z plazmy a zvýšenej toxicite. U pacientov s výrazným nahromadením tekutiny v treťom priestore sa odporúča odstrániť toto nahromadenie pred liečbou metotrexátom punkciou.

Keďže polčas metotrexátu môže byť u pacientov s patologickým hromadením tekutiny štvornásobne predĺžený, možno bude potrebné znížiť dávku a v niektorých prípadoch dokonca metotrexát vysadiť (pozri časti 4.4 a 5.2). O znížení dávky sa má rozhodnúť v závislosti od prípadu.

Dávka metotrexátu sa má znížiť v závislosti od hladiny metotrexátu v sére.

**Dávkovanie u starších pacientov**
Pre zhoršenú funkciu pečene a obličiek ako aj pre znížené zásoby kyseliny listovej je nutné u starších pacientov zvážiť zníženie dávky. Títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní, aby sa včas zistili

príznaky toxicity. Pretože funkcie pečene a obličiek, ako aj telesné zásoby folátu v tele sa môžu byť v dôsledku vyššieho veku znížené, mali by sa v týchto prípadoch použiť relatívne nízke dávky metotrexátu. U pacientov vyššieho veku (od 55 rokov) sa používajú čiastočne modifikované liečebné protokoly.

**Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene**
Metotrexát sa musí podávať s veľkou opatrnosťou, ak ho vôbec podať pacientom so signifikantnou aktuálnou alebo predošlou chorobou pečene, najmä ak bola zapríčinená alkoholom. Metotrexát je kontraindikovaný, ak sú hodnoty bilirubínu >5 mg/dl (85,5 μmol/L).

V prípade trvalého zvýšenia pečeňových enzýmov je treba uvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

**Dávkovanie u pediatrickej populácie**
Metotrexát sa má používať u pediatrických pacientov s opatrnosťou. Liečba sa musí pridržiavať aktuálne publikovaných liečebných protokolov pre pediatrickú populáciu.

**Odporúčané kontrolné vyšetrenia a bezpečnostné merania**
Pozrite časť 4.4

Počas liečby metotrexátom musia byť pacienti starostlivo sledovaní, aby bolo možné včas zistiť príznaky intoxikácie.

Odporúčania na podávanie a dávkovanie metotrexátu v rôznych indikáciách sa značne líšia. Zvyčajné dávky alebo dobre zavedené liečebné protokoly, resp. ktoré sa ukázali ako účinné pri liečbe príslušnej choroby, sú uvedené ako príklady.

Dávky sa majú znížiť v prípadoch hematologickej deficiencie a poruchy funkcie pečene alebo obličiek. Vyššie dávky (viac ako 100 mg) sa zvyčajne podávajú intravenóznou infúziou s trvaním nepresahujúcim 24 hodín. Časť dávky možno podať ako začiatočnú rýchlu intravenóznu injekciu.

Dávkovacie schémy sa značne odlišujú v závislosti od použitia.

**Kalciumfolinát**
Na obmedzenie toxických účinkov metotrexátu pri cytotoxickej liečbe sa používa ochranná liečba kalciumfolinátom. Dávkovacia schéma na ochrannú liečbu kalciumfolinátom závisí od podávania a spôsobu podania dávky metotrexátu, a preto sa riadi metotrexátovým protokolom. Presné odporúčania týkajúce sa dávkovania a používania kalciumfolinátu sú dostupné v jeho SmPC a v príslušnom protokole.

**Intratekálne podanie:**
Pri intratekálnom podaní sa má metotrexát dávkovať podľa veku, pretože objem CSF užšie koreluje s objemom mozgu závislým od veku ako s povrchom tela alebo hmotnosťou:

Deti do 1 roka: 6 mg metotrexátu intratekálne
Deti vo veku 1 až 2 roky: 8 mg metotrexátu intratekálne
Deti vo veku 2 až 3 roky: 10 mg metotrexátu intratekálne
Deti vo veku 3 až 8 rokov: 12 mg metotrexátu intratekálne
Pacienti starší ako 8 rokov: 12 mg až maximálne 15 mg metotrexátu intratekálne

Ošetrujúci lekár určuje načasovanie, frekvenciu a trvanie intratekálnych injekcií metotrexátu s prihliadnutím na špeciálne liečebné protokoly a individuálnu terapeutickú situáciu.

Po zriedení lieku obsahujúceho metotrexát sa nesmie prekročiť koncentrácia metotrexátu 5 mg/ml na intratekálne použitie. Vhodné riedenie sa má urobiť vodou na injekciu, laktátom (1/6 molárnym) alebo Ringerovým roztokom laktátu, preferenčne roztokom Elliott B.

K dnešnému dňu existujú len obmedzené skúsenosti s intratekálnym použitím vysoko koncentrovaných roztokov metotrexátu (napr. riedenie na 25 mg/ml).

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné a/alebo aktívne infekcie, ako je tuberkulóza a HIV.
- Stomatitída, vredy žalúdočno-črevného traktu.
- Významné zhoršenie pečeňových funkcií.
- Závažná renálna dysfunkcia (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) pre terapiu metotrexátom v nízkych dávkach (< 100 mg/m$^2$) (pozri časť 4.2).
- Stredne závažná a závažná renálna dysfunkcia (klírens kreatinínu < 60 ml/min) pre terapiu metotrexátom v stredných a vysokých dávkach (> 100 mg/m$^2$) (pozri časť 4.2).
- Dysfunkcia krvotvorného systému (tiež napr. po predchádzajúcej rádioterapii alebo chemoterapii).
- Imunodeficiencia.
- Zvýšená konzumácia alkoholu.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Súbežná vakcinácia živými vakcínami.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba musí prebiehať iba pod dohľadom skúseného onkológa, ktorý má dostatočné skúsenosti s liečbou metotrexátom.

*Toxicita*
Vzhľadom na riziko závažných toxických reakcií (ktoré môžu byť smrteľné), musia byť pacienti počas liečby metotrexátom starostlivo sledovaní, aby sa včas zistili príznaky intoxikácie.

Pacienti majú byť informovaní o možnom prínose a rizikách liečby metotrexátom (vrátane skorých prejavov a príznakov toxicity). Okrem toho majú byť poučení, že je nevyhnutné, aby hneď ako pocítia príznaky intoxikácie, povedali o tom lekárovi. Rovnako majú byť poučení o tom, že bude potrebné sledovať príznaky intoxikácie aj po liečbe (vrátane pravidelných laboratórnych testov).

Ukončenie liečby metotrexátom, nemusí vždy viesť k úplnému vymiznutiu nežiaducich účinkov.

Liečba metotrexátom si vyžaduje, aby bolo možné stanoviť hladinu metotrexátu v sére.

Metotrexát sa vylučuje iba pomaly z **patologicky nahromadenej tekutiny v telových dutinách** (tzv.„tretí priestor“), ako je ascites alebo pleurálny výpotok, a tým sa predlžuje polčas eliminácie metotrexátu z plazmy a nežiaduca toxicita. Pred liečbou metotrexátom sa musí tekutina odstrániť – pokiaľ je to možné, punkciou.

*Gastrointestinálne poruchy*
Metotrexát by sa mal tiež používať opatrne pri ulceróznych poruchách gastrointestinálneho traktu. Ak sa vyskytne **ulcerózna stomatitída** alebo **hnačka**, **vracanie krvi**, **čierne sfarbenie stolice** alebo **krv v stolici**, liečba sa musí prerušiť, pretože to môže v dôsledku perforácie čriev spôsobiť hemoragickú enteritídu a smrť.

*Krvný a lymfatický systém*
Metotrexát môže potlačiť hematopoézu, spôsobiť anémiu, aplastickú anémiu, pancytopéniu, leukopéniu, neutropéniu a/alebo trombocytopéniu.

Prvými prejavmi týchto život ohrozujúcich komplikácií môžu byť: horúčka, bolesť v krku, vredy na sliznici ústnej dutiny, prejavy podobné chrípke, silné vyčerpanie, krvácanie z nosa a kožné krvácanie.

Pri liečbe neoplastických ochorení má v liečbe metotrexátom pokračovať len vtedy, ak možný prínos prevažuje nad rizikom závažnej myelosupresie.

**Megaloblastová anémia** sa zaznamenala najmä pri dlhodobej liečbe u geriatrických pacientov.

**Po liečbe liekmi s kumulatívnou myelotoxicitou** a tiež **po rádioterapii zahŕňajúcej kostnú dreň** treba venovať pozornosť poškodeniu rezervy kostnej drene, čo môže spôsobiť zvýšenú citlivosť kostnej drene na liečbu metotrexátom spojenú so zvýšenou supresiou krvotvorného systému.

Pri dlhodobejšej liečbe metotrexátom sa majú vykonať biopsie kostnej drene, ak to bude potrebné.

V prípade **akútnej lymfoblastovej leukémie** môže metotrexát spôsobiť bolesť v ľavej hornej časti brucha (zápal obalu sleziny v dôsledku deštrukcie leukemických buniek).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov užívajúcich metotrexát, väčšinou v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). PML môže byť smrteľná a treba ju zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov s novým nástupom alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými príznakmi.

*Funkcia pečene*
Z dôvodu potenciálne **hepatoxického účinku** sa musia pacienti počas liečby metotrexátom vyhnúť užívaniu iných hepatotoxických a potenciálne hepatotoxických látok a konzumácii alkoholu, alebo minimalizovať konzumáciu alkoholu počas liečby.

Metotrexát môže spôsobiť akútnu **hepatitídu** a chronickú, prípadne smrteľnú **hepatotoxicitu** (fibrózu a cirhózu), zvyčajne iba po dlhodobom používaní. Bežne sa pozoruje akútne zvýšenie hladín pečeňových enzýmov. Je zvyčajne prechodné a asymptomatické a bez prekurzorov pre následnú hepatopatiu.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní **nesteroidných protizápalových liekov** a metotrexátu. V tejto súvislosti sa zaznamenali závažné nežiaduce účinky vrátane smrti, neočakávaná závažná myelosupresia, aplastická anémia a gastrointestinálna toxicita najmä po podaní vysokej dávky metotrexátu.

Metotrexát vyvolal **reaktiváciu infekcie hepatitídy B alebo zhoršenie infekcie hepatitídy C**, čo bolo v niektorých prípadoch smrteľné. Niektoré prípady reaktivácie hepatitídy B sa vyskytli po vysadení metotrexátu. U pacientov, ktorí prekonali hepatitídu B alebo C, treba vykonať klinické a laboratórne testy, aby sa zhodnotilo klinicky už existujúce ochorenie pečene. V dôsledku toho sa môže u niektorých pacientov ukázať liečba metotrexátom ako nevhodná.

Okrem toho je v prípade prítomnosti neaktívnych, chronických infekcií, ako je herpes zoster alebo tuberkulóza, potrebná zvláštna opatrnosť z dôvodu ich možnej aktivácie.

Všeobecne sa u **pacientov s diabetom mellitus závislým od inzulínu** sa vo všeobecnosti vyžaduje zvýšená opatrnosť, pretože v ojedinelých prípadoch sa počas liečby metotrexátom vyvinula cirhóza pečene bez intermitentného zvýšenia hladiny transamináz.

*Obličkové funkcie*
U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa má liečba metotrexátom podávať iba so zvýšenou opatrnosťou a nízkou dávkou z dôvodu oneskorenej eliminácie metotrexátu u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Liečba metotrexátom môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek so zvýšením určitých laboratórnych hodnôt (kreatinín, močovina, kyseliny močovej), ktoré môžu viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek s

oligúriou / anúriou. To je pravdepodobne spôsobené zrážaním metotrexátu a jeho metabolitov v obličkových tubuloch.

Stavy, ktoré vedú k **dehydratácii,** ako vracanie, hnačka a stomatitída, môžu zvýšiť hladinu metotrexátu a tým aj jeho toxicitu. V takýchto prípadoch je potrebné prerušiť podávanie metotrexátu, pokým príznaky neustúpia.

*Nervový systém*
Po intravenóznom podaní metotrexátu **pacientom, ktorí podstúpili kraniálnu rádioterapiu**, bola hlásená **leukoencefalopatia**. Chronická leukoencefalopatia sa vyskytla aj u pacientov, ktorým sa opakovane podávali vysoké dávky metotrexátu s kalciumfolinátom bez predchádzajúcej kraniálnej rádioterapie. Existujú dôkazy, že kombinácia kraniálnej rádioterapie s intratekálnym podávaním metotrexátu zvyšuje výskyt leukoencefalopatie (pozri tiež časť 4.8).

Boli hlásené prípady leukoencefalopatie u pacientov, ktorým bol metotrexát podaný orálne.

Po **intratekálnom podaní** metotrexátu musia byť pacienti sledovaní pre príznaky neurotoxicity (poškodenie CNS, meningeálne podráždenie, prechodné alebo trvalé ochrnutie, encefalopatia).

U dospievajúcich a mladých dospelých, ktorým sa podával metotrexát v **kombinácii s cytarabínom**, sa pozorovali prípady závažných neurologických nežiaducich účinkov – od bolesti hlavy až po ochrnutie, kómu a epizódy podobné náhlej mozgovej príhody.

Počas liečby vysokými dávkami metotrexátu sa pozoroval prechodný **akútny neurologický syndróm**, ktorý sa môže prejaviť napr. zmeneným správaním, fokálnymi senzomotorickými symptómami (vrátane prechodnej slepoty) a abnormálnymi reflexmi. Presná príčina nie je známa.

*Funkcia pľúc*
Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s **poruchou funkcie pľúc**.

Ak sa počas liečby metotrexátom vyskytnú **pľúcne komplikácie, pleurálny výpotok, alveolitída alebo pneumonitída** s príznakmi ako suchý kašeľ, horúčka, celková malátnosť, kašeľ, bolesť na hrudi, dýchavičnosť, hypoxémia a infiltráty na RTG-snímke hrudníka alebo nešpecifická pneumónia, môžu byť prejavmi možného nebezpečného poškodenia, ktoré môže mať smrteľné následky. Pľúcna biopsia poskytla rôzne nálezy (napr. intersticiálny edém, mononukleárne infiltráty alebo nenekrotizujúci granulóm).
Ak sú podozrenia na tieto komplikácie, je potrebné ihneď prerušiť liečbu metotrexátom a je nutné starostlivé vyšetrenie, okrem iného treba vylúčiť infekcie a nádory. Pľúcne choroby vyvolané metotrexátom sa môžu akútne vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, pričom neboli vždy úplne reverzibilné a boli hlásené už pri nízkych dávkach 7,5 mg/týždeň.

Okrem toho bolo hlásené alveolárne krvácanie v pľúcach pri používaní metotrexátu v reumatologických a súvisiacich indikáciách. Táto príhoda môže tiež súvisieť s vaskulitídou a inými komorbiditami. Pri podozrení na alveolárne krvácanie v pľúcach je potrebné zvážiť rýchle vyšetrenie na potvrdenie diagnózy.

*Kožné a podkožné tkanivo*
Po jednorazovom alebo kontinuálnom podávaní metotrexátu bol hlásený výskyt závažných, v niektorých prípadoch smrteľných **kožných reakcií** ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.
V prípade závažných kožných reakcií je potrebné liečbu metotrexátom prerušiť.

*Kožná toxicita*
Počas liečby metotrexátom bola hlásená epidermálna nekróza, väčšinou sprevádzaná leukopéniou, trombocytopéniou a léziami slizníc (pozri časť 4.8). Táto kožná reakcia môže klinicky pripomínať Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN). Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných nežiaducich reakcií a majú byť poučení, a

v prípade spozorovania akýchkoľvek príznakov alebo prejavov majú okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba metotrexátom sa musí ihneď ukončiť a má sa začať vhodná liečba. Pri epidermálnej nekróze bolo opísané podanie kyseliny folínovej. Liečba metotrexátom sa nemá znovu začať, pokiaľ neboli vylúčené SJS a TEN.

*Fotosenzitivita*
U niektorých jedincov užívajúcich metotrexát bola pozorovaná fotosenzitivita prejavujúca sa prehnanou reakciou na spálenie slnkom (pozri časť 4.8). Je potrebné vyhnúť sa vystaveniu intenzívnemu slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu, pokiaľ to nie je indikované lekárom. Pacienti majú používať primeranú ochranu pred intenzívnym slnečným žiarením.

Psoriatické lézie sa pri súbežnej liečbe metotrexátom môžu zhoršiť v dôsledku UV žiarenia. Dermatitída a popáleniny od slnka spôsobené žiarením sa môžu počas liečby metotrexátom znova vyskytnúť (tzv. „recall“ reakcia).

*Imunitný systém*
Počas liečby metotrexátom sa môžu vyskytnúť **oportúnne infekcie** vrátane pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii*, pneumónie, ktorá môže mať smrteľný priebeh. Ak má pacient pľúcne príznaky, treba vziať do úvahy možnosť pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii*.

Z dôvodu možného vplyvu na imunitný systém môže metotrexát skresliť **výsledky očkovania a testov** (imunologické postupy na zaznamenávanie imunitnej reakcie). Očkovanie počas liečby metotrexátom môže byť neúčinné.

Počas cytostatickej liečby sa zvyšuje riziko infekcie po **očkovaní živými vakcínami**. Preto sa treba u pacientov liečených metotrexátom vyhnúť očkovaniu živými vakcínami. U pacientov liečených metotrexátom sa zaznamenali diseminované infekcie ovčích kiahní po očkovaní proti pravým kiahňam.

*Novotvary*
Tak ako iné cytostatiká, aj metotrexát môže u pacientov s rýchlo rastúcimi nádormi vyvolať **syndróm z rozpadu nádoru**. Primeranou podpornou a farmakologickou liečbou možno týmto komplikáciám predísť alebo sa môžu zmierniť.

**Výskyt malígnych lymfómov** bol počas používania nízkych dávok metotrexátu hlásený menej často. V niektorých prípadoch malígne lymfómy po vysadení metotrexátu ustúpili. Ak sa lymfómy vyskytnú, najprv treba liečbu metotrexátom ukončiť, a iba v prípade, že lymfóm nebude ustupovať, sa má začať vhodná liečba. V novšej štúdii sa však zvýšený výskyt prípadov lymfómov počas liečby metotrexátom nezaznamenal.

Použitie vysokých dávok na liečbu neoplastických ochorení mimo povolených indikácií sa skúma; terapeutický prínos nie je preukázaný.

*Poruchy kostí, svalov a spojivových tkanív*
**Rádioterapia** počas liečby metotrexátom môže zvýšiť riziko nekrózy mäkkých tkanív alebo kostí.

*Dopĺňanie kyseliny listovej*
Stavy **nedostatku folátu** môžu zvýšiť riziko toxicity metotrexátu (pozri časť 4.5).

*Odporúčané kontroly hladín, vyšetrenia a bezpečnostné merania*
Pred **začiatkom liečby** sa majú vykonať nasledujúce vyšetrenia: kompletný diferenciálny krvný obraz, pečeňové enzýmy (ALT, AST, AP), bilirubín, sérový albumín, renálny retenčný test (ak je to nutné, aj s klírensom kreatinínu), sérologia hepatitídy (typ A, B, C), ak je to nutné – vylúčenie tuberkulózy, ako aj RTG-snímok hrudníka. Ak je podozrenie na pľúcne ochorenie (napr. intersticiálna pneumónia), alebo ak existujú zodpovedajúce referenčné hodnoty z prvého vyšetrenia, môže byť užitočné funkčné vyšetrenie pľúc.

Je potrebné **pravidelne sledovať hladiny metotrexátu v sére** v závislosti od dávky alebo použitého protokolu liečby, najmä počas liečby vysokými dávkami metotrexátu a po nej (pozri časť 4.9). Týmto sa môže značne znížiť toxicita a prípadná mortalita v dôsledku liečby metotrexátom.

Osobitné riziko výskytu zvýšených hladín metotrexátu alebo oneskoreného poklesu hladín metotrexátu je u pacientov, ktorí trpia pleurálnym výpotkom, ascitom, prekážkou v gastrointestinálnom trakte alebo jeho zúžením, u pacientov, ktorí sa už liečili cisplatinou, u dehydratovaných pacientov, u pacientov so zníženým pH moču alebo poruchu funkcie obličiek. Títo pacienti musia byť obzvlášť starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov sa môže metotrexát oneskorene vylučovať dokonca aj z iných ako vyššie vymenovaných rozpoznateľných príčin. Je dôležité do 48 hodín po liečbe identifikovať týchto pacientov, pretože inak môže byť toxicita metotrexátu ireverzibilná.

**Po liečbe metotrexátom je potrebná ochranná liečba kalciumfolinátom** na ochranu normálnej výmeny tkaniva pred závažnými toxickými nežiaducimi účinkami.
Adekvátna ochranná liečba kalciumfolinátom sa musí začať do 42 – 48 hodín po liečbe metotrexátom. Hladiny metotrexátu sa majú monitorovať minimálne po 24, 48 a 72 hodinách a ak je to potrebné, má sa v tom pokračovať, aby sa zistilo, ako dlho musí pokračovať ochranná liečba kalciumfolinátom.

Počas liečby metotrexátom sa **musí neustále monitorovať** (denne až raz týždenne) krvný obraz, vrátane počtu trombocytov a leukocytov.

Pred kombinovanou liečbou, ktorá zahŕňa aj vysoké dávky metotrexátu, má byť počet leukocytov a trombocytov vyšší ako minimálne hodnoty uvedené v príslušnom protokole liečby (leukocyty $1x10^9$ – $1,5x10^9$/l, trombocyty $5x10^{10}$– $1x10^{11}$/l). Najnižšia hodnota cirkulujúcich leukocytov, neutrofilov a trombocytov sa zvyčajne objaví medzi 5 a 13 dňom po *intravenóznom* podaní metotrexátu (hladiny sa navrátia do pôvodného stavu medzi 14 a 28 dňom po podaní). Pri spodných hodnotách hladín leukocyty a neutrofilov sa môžu príležitostne objaviť dva poklesy, prvý 4 až 7 dni po podaní metotrexátu a druhý pokles po 12 až 21 dni, po ktorých nasleduje zotavenie.

U pacientov s **rozvinutými infekciami** sa má metotrexát používať s osobitnou opatrnosťou. Metotrexát je kontraindikovaný u pacientov s evidentným alebo laboratórne potvrdeným **syndrómom imunodeficiencie**.

Nadir cirkulujúcich leukocytov, neutrofilov a trombocytov sa zvyčajne vyskytuje medzi 5 a 13 dňami po podaní i.v. metotrexátu (s obnovením medzi 14 až 28 dňami). Hodnoty leukocytov a neutrofilov môžu príležitostne vykazovať dva poklesy, prvé vyskytujúce sa za 4-7 dni a druhý nadir po 12-21 dňoch, po ktorých nasleduje zotavenie.

V pravidelných intervaloch sa majú vykonávať **testy funkcie pečene a obličiek** ako aj **analýza moču**.

U 13 – 20 % pacientov liečených metotrexátom sa pozorovalo prechodné **zvýšenie hladín transamináz** na 2 – 3-násobok, čo zvyčajne nie je dôvodom na zmenu režimu liečby. Avšak pretrvávajúce anomálie pečeňových enzýmov a/alebo zníženie sérového albumínu môžu byť príznakom závažnej hepatotoxicity. Ak zvýšenie hladín pečeňových enzýmov pretrváva, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba metotrexátom sa má v každom prípade prerušiť u pacientov s dlhodobou dysfunkciou pečene. Na základe enzýmovej diagnostiky sa nedá spoľahlivo predpokladať rozvoj morfologicky detegovateľnej hepatotoxicity, t. j. aj v prípade normálnych hladín transamináz môže byť prítomná fibróza pečene (identifikovateľná len histologicky) alebo menej často aj cirhóza pečene.

Na 2. a 3. deň liečby sa odporúča **sledovať hladiny kreatinínu, močoviny a elektrolytov**, a to najmä počas liečby vysokými dávkami metotrexátu, z dôvodu včasnej diagnostiky hroziacej poruchy vylučovania metotrexátu. Kontrola obličkových funkcií by sa následne mala vykonávať pravidelne, počas celého trvania liečby metotrexátom.

Ak sú dôkazy o **poruche funkcie obličiek** (napr. zosilnené nežiaduce účinky predchádzajúcej liečby metotrexátom alebo obštrukcia močových ciest), treba stanoviť klírens kreatinínu. Liečba vysokými dávkami metotrexátu sa môže uskutočniť iba vtedy, ak je hodnota kreatinínu v štandardnom rozmedzí. (pozri časť 4.2 a 4.3). Ak je klírens kreatinínu > 80 ml/min, môže sa podať štandardná dávka metotrexátu, ak sú hodnoty klírensu kreatinínu nižšie ako 60 ml/min, je potrebné použiť iný spôsob liečby. V prípade hraničných hodnôt funkcie obličiek (napr. vo vyššom veku) má byť monitorovanie častejšie. Platí to najmä vtedy, ak sa podávajú ďalšie lieky, ktoré môžu zhoršiť vylučovanie metotrexátu, vyvolať nefrotoxicitu (napr. nesteroidné antireumatiká) alebo spôsobiť poruchy krvotvorby.

Metotrexát sa vylučuje primárne obličkami. Na zníženie renálnej toxicity a ako profylaxia zlyhania obličiek je v rámci liečby metotrexátom vo vysokých dávkach ($\geq$ 500 mg/m$^2$) absolútne nevyhnutné dostatočné **intravenózne podávanie tekutín a alkalizácia moču** (pH $\geq$ 7) (pozri časť 4.2). Počas infúzie metotrexátu sa má pravidelne monitorovať prietok moču a hodnota pH moču a pokračovať v monitorovaní, kým plazmatické koncentrácie metotrexátu neklesnú na bezpečnú úroveň.

Denne sa **má kontrolovať ústna dutina a hltan** z dôvodu možného výskytu zmien sliznice ústnej dutiny.

Stav pacienta sa **má sledovať obzvlášť** starostlivo, ak liečbe predchádza intenzívna rádioterapia, pacient má zlý celkový zdravotný stav, alebo ide o dospievajúcich alebo starších pacientov.

**Častejšie prehliadky** môžu byť nutné na začiatku liečby, pri zmene dávky, alebo počas obdobia, keď narastá riziko zvýšených hladín metotrexátu (napr. pri dehydratácii, poruche funkcie obličiek, ak sa pridávajú ďalšie lieky alebo sa ich podávanie zvyšuje, napr. nesteroidné antireumatiká).

**Použitie u detí a dospievajúcich**

Pri podávaní metotrexátu u detí je potrebná osobitná opatrnosť. Liečba musí prebiehať podľa liečebných protokolov vyvinutých špeciálne pre deti.
U **detských pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL),** sa po liečbe intravenózne podávanými dávkami metotrexátu (1 g/m$^2$ plochy povrchu tela), môže vyskytnúť závažná **neurotoxicita**, ktorá sa zvyčajne prejavuje ako generalizovaný alebo čiastočný epileptický záchvat. Diagnostickými zobrazovacími vyšetreniami sa u symptomatických pacientov zvyčajne zistila leukoencefalopatia a/alebo mikroangiopatické kalcifikácie.

**Použitie u starších pacientov**

Osobitná opatrnosť je tiež potrebná u pacientov vo vyššom veku. Pacientov treba vyšetrovať v krátkych intervaloch pre skoré príznaky toxicity. Pozri tiež časť 4.2 „Starší pacienti“

**Reprodukcia**
Počas liečby metotrexátom boli hlásené prípady, kedy metotrexát u ľudí spôsobil problémy s plodnosťou, oligospermiu, menštruačné problémy a amenoreu počas liečby a krátky čas po liečbe. Je to spôsobené tým, že metotrexát počas podávania zasahuje spermatogenézu a oogenézu. Tieto účinky sa zdajú byť po ukončení liečby reverzibilné. So ženami a mužmi v plodnom veku by sa mali pred začatím liečby metotrexátom prediskutovať možné účinky na reprodukciu.

Keďže metotrexát môže byť **genotoxický**, mužom liečeným metotrexátom sa preto neodporúča splodiť dieťa počas liečby a 6 mesiacov po nej. Keďže liečba metotrexátom môže viesť k závažným a potenciálne ireverzibilným poruchám spermatogenézy, pred začiatkom liečby sa majú muži poradiť o možnosti **uchovania spermií**.

Ženám, ktoré plánujú otehotnieť, sa radí navštíviť genetickú poradňu pred začatím terapie.

**Antikoncepcia**

**Vzhľadom na to, že metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, spontánne potraty a fetálne malformácie, musí byť pred začatím liečby vylúčené tehotenstvo. Počas liečby metotrexátom a najmenej 6 mesiacov po nej musí pacient a pacientka používať účinnú antikoncepciu.**

Teratogenicita – reprodukčné riziká
Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, spontánne potraty a fetálne malformácie. Možné vedľajšie účinky na reprodukciu, potraty a kongenitálne malformácie by mali byť diskutované s pacientkami v plodnom veku (pozri časť 4.6). Absencia tehotenstva musí byť potvrdená pred tým, ako sa metotrexát použije. Počas liečby metotrexátom a najmenej 6 mesiacov po nej musí pacient a pacientka používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6 pre odprúčanie mužskej antikoncepcie).

Pre poradenstvo v oblasti antikoncepcie pre mužov pozri časť 4.6.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (9,12 – 11,143 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Používanie oxidu dusného zosilňuje účinok metotrexátu na metabolizmus folátov, čo vedie k zvýšenej toxicite, ako je napr. závažná, nepredvídateľná myelosupresia a stomatitída **a v prípade intratekálneho podania zvýšená závažná, nepredvídateľná** neurotoxicita. Hoci je tento účinok možné znížiť podaním folinátu vápenáteho, súbežnému podávaniu **oxidu dusného a metotrexátu** sa má predchádzať**.**

**L-asparagináza** antagonizuje účinky metotrexátu pri súbežnom podávaní s metotrexátom.

**Cholestyramín** môže zvýšiť nerenálne vylučovanie metotrexátu prerušením enterohepatálneho obehu.

Súbežné podávanie **koncentrátov erytrocytov** a metotrexátu si vyžaduje osobitné sledovanie pacienta. U pacientov, ktorým sa po 24-hodinovej infúzii metotrexátu podá transfúzia krvi, sa môže toxicita zvýšiť v dôsledku dlhodobej vysokej koncentrácie metotrexátu v sére.

Súbežne podávanie **liekov spôsobujúcich nedostatok kyseliny listovej** (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol) viedlo v zriedkavých prípadoch ku zvýšenej toxicite metotrexátu. Preto je potrebná osobitná opatrnosť u pacientov, ktorí majú nedostatok kyseliny listovej.
Na druhej strane môže súbežné podávanie liečiv obsahujúcich kyselinu lisovú ako aj **vitamínových prípravkov obsahujúcich kyselinu listovú alebo jej deriváty** narušiť účinnosť metotrexátu. **Vysoké dávky kalciumfolinátu** môžu znižovať účinnosť metotrexátu podávaného intratekálne.

Pri pravidelnej konzumácii alkoholu alebo užívaní iných hepatotoxických liekov (napr. **azatioprin, leflunomid, retinoidy**, **sulfasalazín**) sa môže zvýšiť **hepatotoxicita metotrexátu**. Pacienti, ktorí musia súbežne užívať hepatotoxické lieky, musia byť starostlivo sledovaní. Počas liečby metotrexátom by sa pacienti mali vyhnúť konzumácii alkoholu.

Súbežné použitie metotrexátu a **kortikosteroidov** u pacientov s herpesom zoster alebo postherpetickou neuralgiou viedlo v ojedinelých prípadoch k diseminovanému herpesu zoster.

Súbežné použitie metotrexátu s **leflunomidom** môže zvýšiť riziko pancytopénie.

Súbežné použitie **merkaptopurínu** a metotrexátu môže zvýšiť plazmatickú hladinu merkaptopurínu, preto môže byť potrebné pri súbežnom použití upraviť dávku.

**Antireumatické lieky modifikujúce ochorenie (Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) a nesteroidné protizápalové lieky (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)** sa nemajú podávať pred *liečbou vysokými dávkami metotrexátu* ani počas nej. Súbežné podávanie niektorých NSAID a vysokých dávok metotrexátu viedlo ku zvýšeným a pretrvávajúcim hladinám

metotrexátu v sére, ktoré spôsobili smrť v dôsledku závažnej hematologickej (supresii kostnej drene a aplastickej anémii) a gastrointestinálnej toxicity.

V prítomnosti rizikových faktorov, napr. hraničné funkcie obličiek sa súčasné používanie NSAID a metotrexátu neodporúča.

Kombinované použitie metotrexátu s DMARD (napr. soľami zlata, penicilamínom, hydroxychlorochinom, sulfasalazínom, azatioprinom, cyklosporínom) nebolo skúmané a nemožno vylúčiť zvýšenie toxicity metotrexátu.

V štúdii na zvieratách spôsobili NSAID, vrátane kyseliny salicylovej, zníženie tubulárnej sekrécie metotrexátu, čím sa zvýšila hladina metotrexátu a tým aj jeho toxicita. Z tohto dôvodu si súbežná liečba *NSAID s nízkymi dávkami metotrexátu* vyžaduje opatrnosť.

**Perorálne antibiotiká** ako tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká môžu znížiť absorpciu metotrexátu v čreve alebo ovplyvniť enterohepatálny obeh inhibíciou črevnej flóry a znížením metabolizmu metotrexátu baktériami.

**Penicilíny a sulfónamidy** môžu v individuálnych prípadoch znížiť renálny klírens metotrexátu, takže môžu sérové koncentrácie metotrexátu zvýšiť a spôsobiť hematologickú a gastrointestinálnú toxicitu. Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie hladín metotrexátu a prejavov jeho toxicity.

Používanie niektorých monoklonálnych protilátok (ako napr natalizumab, tocilizumab a sarilumab) s metotrexátom môže ďalej zvyšovať riziko oportúnnych infekcií vrátane asociovanej progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie.

Potenciálne klinicky relevantné interakcie medzi monoklonálnymi protilátkami (mAb) a imunosupresívymi liekmi, ako je metotrexát s infliximabom, adalimumabom a golimumabom, už boli zdokumentované.
Súbežné podávanie metotrexátu významne znižuje klírens infliximabu a zníženie rýchlosti klírensu priamo koreluje so znížením miery imunogenicity. Miera imunogenicity sa výrazne znížila, keď sa infliximab podával s metotrexátom. To sa vo veľkej miere pripisuje imunosupresívnemu účinku metotrexátu.
Podobné účinky metotrexátu sa pozorujú aj u dvoch ďalších mAb ľudského anti-tumor nekrotizujúceho faktora (TNF)-α, adalimumabu a golimumabu. Predpokladá sa, že súbežné užívanie imunosupresívnych liekov môže vyvolať imunologickú toleranciu voči infliximabu a adalimumabu.
Ďalšou hodnovernou hypotézou je, že metotrexát mení dispozíciu anti-TNF-α mAb potlačením expresie CD64 na monocytoch.
Bol hlásený znížený klírens adalimumabu po jednorazovom podaní o 29 % a po opakovanom podaní o 44 %.
Bol hlásený znížený klírens infliximabu pri súbežnom podávaní s metotrexátom.
Bolo hlásené zvýšenie koncentrácie golimumabu v ustálenom stave (Css) o 30 %, ktoré bolo vyhodnotené ako klinicky nerelevantné.

Pri súbežnej liečbe s adalimumabom je zvýšené riziko zvýšených pečeňových enzýmov.
Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie hladiny monoklonálnej protilátky, ak je to klinicky relevantná interakcia, a monitorovanie činnosti pečene pri interakcii s adalimumabom.

**Ciprofloxacín** znižuje tubulárnu sekréciu v obličkách, preto si súbežné použitie metotrexátu s týmto liekom vyžaduje starostlivé sledovanie.

Pozorovalo sa zníženie hladiny **fenytoínu** v plazme u pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou počas indukčnej liečby, ktorá okrem prednizónu, vinkristínu a 6-merkaptopurínu obsahovala aj vysoké dávky metotrexátu a kalciumfolinát (ako ochrannú liečbu).

Použitie **pyrimetamínu** alebo **kotrimoxazolu** v kombinácii s metotrexátom môže spôsobiť pancytopéniu, pravdepodobne aditívnou inhibíciou dihydrofolátreduktázy spôsobenou týmito látkami a metotrexátom (pozri vyššie interakcie medzi sulfónamidmi a metotrexátom).

Podávanie **prokarbazínu** počas liečby vysokými dávkami metotrexátu zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. Pri ich súčasnom podávaní je potrebné dodržať časový odstup aspoň 72 hodín medzi prokarbazínom a metotrexátom.

Súbežné podávanie **inhibítorov protónovej pumpy** (napr. omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol) môže znížiť renálny klírens metotrexátu a jeho metabolitu, čo môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám a oneskorenému vylučovaniu s klinickými prejavmi a príznakmi toxicity metotrexátu. Pri predpisovaní inhibítorov protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI) sa odporúča opatrnosť, najmä počas liečby vysokými dávkami metotrexátu.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu inhibítorov protónovej pumpy s vysokými dávkami metotrexátu a je potrebné venovať náležitú pozornosť pacientom s poruchou funkcie obličiek.

**Rádioterapia** počas používania metotrexátu môže zvýšiť riziko nekrózy mäkkých tkanív alebo kostí.

Súbežné intratekálne použitie metotrexátu a **cytarabínu i.v.** môže zvýšiť riziko vzniku závažných neurologických vedľajších účinkov, a to od bolesti hlavy až po ochrnutie, kómu a epizódy podobné mozgovej mŕtvici.

Metotrexát môže znížiť klírens teofylínu. Preto je nevyhnutné pravidelne stanovovať hladiny teofylínu v plazme počas súbežnej liečby s metotrexátom .

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť biologickú dostupnosť metotrexátu (nepriame zvýšenie dávky) a zvýšiť jeho toxicitu v dôsledku **vytesnenia metotrexátu z väzby na plazmatické proteíny:** deriváty aminofenazónu, kyselina p-aminobenzoová, barbituráty, doxorubicín, perorálna antikoncepcia, fenylbutazón, fenytoín, probenecid, salicyláty, sulfónamidy, tetracyklíny , trankvilizéry, sulfonylureáty, penicilíny, pristinamycín a chloramfenikol. Súbežné použitie metotrexátu si preto vyžaduje starostlivé sledovanie.

Nasledujúce lieky môžu **znížiť tubulárnu sekréciu**, čím sa zvýši toxicita metotrexátu, a to najmä pri nízkych dávkach: nesteroidné protizápalové lieky, probenecid, salicyláty, sulfónamidy. Súbežné použitie metotrexátu si preto vyžaduje starostlivé sledovanie.

Perorálne **aminoglykozidy** môžu zmeniť absorpciu metotrexátu. Je potrebné preto sledovať jeho hladinu a prejavy toxicity. Súbežná liečba s aminoglykozidmi zvyšuje riziko nefrotoxicity, a preto sa vyžaduje opatrnosť a sledovanie.

**Nefrotoxicita** sa môže **zvýšiť** pri kombinácii vysokých dávok metotrexátu s potenciálne nefrotoxickým cytostatikom (napr. cisplatina).

Ak liečbe metotrexátom **predchádzala liečba liekmi, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na kostnú dreň** (napr. deriváty amidopyrínu, chloramfenikol, fenytoín, pyrimetamín, sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, cytostatiká), je potrebná zvýšená opatrnosť z dôvodu možnosti vzniku silných porúch krvotvorby.

Pri súčasnom podávaní triamterenu a metotrexátu bola popísaná supresia kostnej drene a znížené hladiny folátu.

Súbežné podávanie **metamizolu** a metotrexátu môže zvýšiť hematotoxický účinok metotrexátu, najmä u starších pacientov. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu.

Z dôvodu možného vplyvu na imunitný systém môže metotrexát skresliť výsledky očkovania a testov (imunologické postupy na zaznamenávanie imunitnej reakcie).Očkovanie živými a neživými

vakcínami počas liečby metotrexátom môže byť neúčinné. Počas terapie metotrexátom by sa mali pacienti vyhnúť **očkovaniu živými vakcínami** (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie **levetiracetamu** a metotrexátu spôsobilo zníženie klírensu metotrexátu, čo malo za následok zvýšenie / predĺženie koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi sa majú starostlivo sledovať u pacientov liečených súbežne s dvoma liekmi.

Podávanie **amfotericínu B** môže vyvolať poškodenie obličiek tubulárnym poškodením a renálnou vazokonstrikciou. Súčasné podávanie amfotericínu B spôsobilo pokles funkcie obličiek, čo viedlo k akumulácii metotrexátu.
Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie hladín metotrexátu a prejavov jeho toxicity.

Súčasné podávanie **antikoagulancií (kumarínu)** s metotrexátom zvyšuje riziko alebo vážnosť krvácania.
Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie účinnosti antikoagulancií a môže byť potrebná úprava ich dávky.

**Eltrombopag** môže znížiť rýchlosť vylučovania metotrexátu, čo môže viesť k vyššej hladine metotrexátu v sére.
Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie hladín metotrexátu a prejavov jeho toxicity.

Podávanie **doxycyklínu** počas liečby vysokými dávkami metotrexátu môže spôsobiť exacerebráciu toxicity metotrexátu so zvýšením koncentrácie metotrexátu v plazme a zníženie klírensu metotrexátu.
Súbežná liečba si vyžaduje sledovanie hladín metotrexátu a prejavov jeho toxicity.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Metotrexát je počas tehotenstva kontraindikovaný v neonkologických indikáciách. Ak dôjde počas liečby metotrexátom a do šiestich mesiacov po nej ku gravidite, lekár má pacientov informovať o riziku škodlivých účinkov na dieťa súvisiacich s liečbou a je potrebné vykonať ultrasonografické vyšetrenia na potvrdenie normálneho vývinu plodu. V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita metotrexátu, najmä počas prvého trimestra (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že metotrexát je pre ľudí teratogénny; bolo hlásené, že spôsobuje smrť plodu, prerušenia tehotenstva a/alebo vrodené abnormality (napr. také, ktoré sa týkajú kraniofaciálnej, kardiovaskulárnej, centrálnej nervovej sústavy a sústavy končatín).

Metotrexát je silný ľudský teratogén, ktorý je v prípade expozície počas tehotenstva sprevádzaný zvýšeným rizikom spontánnych prerušení tehotenstva, obmedzenia vnútromaternicového rastu a vrodených malformácií.

• Spontánne prerušenia tehotenstva boli hlásené v 42,5 % prípadov tehotných žien, ktoré boli vystavené nízkodávkovej liečbe metotrexátom (menej ako 30 mg/týždeň), v porovnaní s hlásenou mierou 22,5 % u pacientok s rovnakým ochorením, ktoré boli liečené inými liekmi ako metotrexát.

• Veľké vrodené chyby sa vyskytli u 6,6 % živonarodených detí žien vystavených nízkodávkovej liečbe metotrexátom (menej ako 30 mg/týždeň) počas tehotenstva v porovnaní s približne 4 % živonarodených detí u pacientok s rovnakým ochorením, ktoré boli liečené iným liekom ako metotrexát.

Čo sa týka expozície metotrexátu počas tehotenstva s dávkou viac ako 30 mg/týždeň, dostupné sú nedostatočné údaje; očakáva sa však vyšší výskyt spontánnych prerušení tehotenstva a vrodených malformácií, najmä pri dávkach, ktoré sa v onkologických indikáciách bežne používajú.

Ak sa metotrexát prestal užívať pred počatím, boli hlásené normálne tehotenstvá.

Pri použití v onkologických indikáciách sa metotrexát nesmie podávať počas tehotenstva, najmä v priebehu prvého trimestra. V každom individuálnom prípade treba zvážiť prínos liečby vo vzťahu k možným rizikám pre plod. Ak sa tento liek používa počas tehotenstva, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby metotrexátom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Preto u žien v plodnom veku musí byť akékoľvek existujúce tehotenstvo s určitosťou vylúčené vhodnými vyšetreniami, napr. tehotenským testom, ešte pred začatím liečby.

Páry by mali byť plne informované o závažných rizikách pre plod v prípade tehotenstva počas liečby.

Vzhľadom na to, že metotrexát môže byť genotoxický, by mali páry, ktoré chcú splodiť dieťa navštíviť genetickú poradňu a informovať sa o riziku liečby na reprodukčnú schopnosť ešte pred jej začatím.

Mali by byť vykonané ďalšie ultrazvukové vyšetrenie na potvrdenie normálneho vývoja plodu.

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien
Ženy nesmú počas liečby metotrexátom otehotnieť a musia počas liečby metotrexátom a aspoň 6 mesiacov po liečbe používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ženy vo fertilnom veku je pred začatím liečby potrebné informovať o rizikách malformácií spojených s metotrexátom a prijatím vhodných opatrení, napr. tehotenským testom, sa musí s istotou vylúčiť každá existujúca gravidita. Tehotenské testy sa počas liečby musia opakovať ako klinicky požadované (napr. po akejkoľvek prestávke v užívaní antikoncepcie). Pacientkam v reprodukčnom veku sa musí poskytnúť poradenstvo v oblasti prevencie a plánovania tehotenstva.

Antikoncepcia u mužov
Prítomnosť metotrexátu v semene nie je známa. Vo zvieracích štúdiách sa ukázalo, že metotrexát je genotoxický do takej miery, že riziko genotoxických účinkov na spermie sa nedá úplne vylúčiť. Obmedzený klinický dôkaz nenaznačuje zvýšené riziko malformácií alebo prirodzeného prerušenia tehotenstva po otcovskej expozícii nízkym dávkam metotrexátu (menej ako 30 mg/týždeň). V prípade vyšších dávok neexistujú dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné odhadnúť riziko malformácií alebo prirodzeného prerušenia tehotenstva po otcovskej expozícii.

V rámci preventívnych opatrení sa sexuálne aktívnym pacientom alebo ich partnerkám odporúča používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta alebo aspoň 3 mesiace po ukončení liečby metotrexátom. Počas liečby alebo 3 mesiace po prerušení liečby metotrexátom sa mužom neodporúča darovať spermie.

Dojčenie
Metotrexát prechádza do materského mlieka a môže mať toxický účinok na dojča, preto je dojčenie počas liečby kontraindikované. Ak je liečba metotrexátom počas dojčenia nevyhnutná, dojčenie sa musí ukončiť pred začatím liečby (pozri časť 4.3).

Fertilita
Metotrexát ovplyvňuje spermatogenézu a oogenézu a môže znižovať plodnosť. Bolo hlásené, že metotrexát u ľudí spôsobuje oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu. Tieto účinky bývajú vo väčšine prípadov po prerušení liečby reverzibilné. Ženám, ktoré plánujú otehotnieť, sa odporúča vyhľadať pred liečbou genetické poradenské centrum, ak je to možné, a muži by sa mali pred začatím liečby poradiť ohľadom možnosti konzervácie spermií, keďže metotrexát môže vo vyšších dávkach byť genotoxický (pozri časť 4.4).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas používania metotrexátu sa môžu objaviť nežiaduce účinky na centrálny nervový systém ako únava a závrat, preto môže byť v ojedinelých prípadoch narušená schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. To platí vo zvýšenej miere v spojení s alkoholom.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov zvyčajne závisia od dávky a dĺžky liečby metotrexátom. Závažné nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť dokonca aj pri nízkej dávke a kedykoľvek počas liečby, preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie stavu lekárom v krátkodobých intervaloch. Väčšina nežiaducich účinkov je reverzibilná, pokiaľ sa diagnostikujú včas. Avšak niektoré zo závažných nežiaducich účinkov uvedených nižšie môžu vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť náhlu smrť.

Ak sa nežiaduce účinky vyskytnú, dávka sa má znížiť (v závislosti od závažnosti a intenzity) alebo liečba prerušiť a prijať vhodné opatrenia (pozri časť 4.9). Ak sa v liečbe metotrexátom pokračuje, je potrebné po dôkladnom posúdení nutnosti liečby pokračovať opatrne a so zvýšenou pozornosťou vzhľadom na opakovaný výskyt toxicity.

Toxickými účinkami limitujúcimi dávku sú zvyčajne myelosupresia a mukozitída. Ich závažnosť závisí od dávky, spôsobu a dĺžky používania metotrexátu. Mukozitída sa vyskytuje približne 3 – 7 dní po podaní metotrexátu, leukopénia a trombocytopénia sa vyskytuje 5-13 dní po podaní metotrexátu. Myelosupresia a mukozitída sú zvyčajne u pacientov s nenarušeným eliminačnými mechanizmami reverzibilné do 14 dní.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú trombocytopénia, leukopénia, bolesť brucha, anorexia, nevoľnosť, vracanie a ulcerózna stomatitída (najmä počas prvých 24 – 48 hodín po podaní metotrexátu), zvýšenie hladín pečeňových enzýmov abilirubínu, alopécia, znížený klírens kreatinínu, únava a malátnosť, kašeľ .

Ulcerózna stomatitída je zvyčajne prvým znakom toxicity.

Nasledujúce frekvencie sú základom pre hodnotenie nežiaducich účinkov:

| | |
|---|---|
| veľmi časté: | ≥ 1/10, |
| časté: | ≥ 1/100 až < 1/10, |
| menej časté: | ≥ 1/1 000 až < 1/100, |
| zriedkavé: | ≥ 1/10 000 až < 1/1 000, |
| veľmi zriedkavé: | < 1/10 000, |
| neznáme: | frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov. |

**Infekcie a nákazy**

| | |
|---|---|
| *Časté*: | herpes zoster. |
| *Menej časté*: | oportúnne infekcie, ktoré môžu byť smrteľné. |
| *Zriedkavé*: | sepsa (vrátane sepsy spôsobujúcej smrť). |
| *Veľmi zriedkavé*: | hepatitída vyvolaná vírusom *Herpes simplex*, kryptokokóza, histoplazmóza, infekcie spôsobené cytomegalovírusom (vrátane pneumónie), diseminovaný herpes simplex, nokardióza, zápal pľúc spôsobený *Pneumocystis-jirovecii*. |
| Neznáme | pneumónia, reaktivácia infekcie hepatitídy B, zhoršenie infekcie hepatitídy C. |

**Benígne, malígne nádory a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)**

| | |
|---|---|
| *Menej časté*: | malígny lymfóm. |
| *Veľmi zriedkavé*: | syndróm z rozpadu nádoru. |

**Poruchy krvi a lymfatického systému**

| | |
|---|---|
| *Veľmi časté*: | trombocytopénia, leukopénia. |
| *Časté*: | anémia, pancytopénia, myelosupresia, agranulocytóza. |
| *Zriedkavé*: | megaloblastová anémia. |
| *Veľmi zriedkavé*: | aplastická anémia, eozinofília, neutropénia, lymfadenopatia a lymfoproliferatívne ochorenia (čiastočne reverzibilné). |
| *Neznáme*: | hemorágie |

**Poruchy imunitného systému**

*Menej časté*: alergické reakcie, anafylaktický šok, imunosupresia.
*Veľmi zriedkavé*: hypogamaglobulinémia.

**Poruchy metabolizmu a výživy**
*Menej časté*: diabetes mellitus.

**Psychiatrické poruchy**
*Menej časté*: depresia.
*Zriedkavé*: výkyvy nálady, prechodné poruchy vnímania.
*Veľmi zriedkavé*: nespavosť.

**Poruchy nervového systému**
*Veľmi časté*: bolesť hlavy, závraty.
*Časté*: ospalosť, parestézia.
*Menej časté*: hemiparéza, zmätenosť, záchvaty (v prípade parenterálneho použitia), leukoencefalopatia/encefalopatia (v prípade parenterálneho použitia).
*Zriedkavé*: paréza, poruchy reči vrátane dyzartrie a afázie, myelopatia (po lumbálnej aplikácii).
*Veľmi zriedkavé*: myasténia, bolesť v končatinách, porucha vnímania chuti (kovová chuť), akútna aseptická meningitída, meningizmus (paralýza, vracanie), syndróm kraniálneho nervu.
*Neznáme*: neurotoxicita, arachnoitída, paraplégia, stupor, ataxia, demencia, zvýšenie tlaku mozgovomiechového moku, hypestézia.

Intravenózne podávanie metotrexátu môže tiež viesť k akútnej encefalitíde a akútnej encefalopatii s následkom smrti.

**Poruchy oka**
*Časté***:** zápal spojovky.
*Zriedkavé*: poruchy videnia (závažná dyzopia), vážna retinálna žilová trombóza .
*Veľmi zriedkavé*: periorbitálny edém, blefaritída, epifora a svetloplachosť, prechodná slepota, strata zraku.

**Poruchy srdca a srdcovej činnosti**
*Veľmi zriedkavé*: ,perikarditída, perikardiálna tamponáda, perikardiálna efúzia.

**Poruchy ciev**
*Menej časté*: vaskulitída, alergická vaskulitída.
*Zriedkavé*: hypotenzia, trombembolické príhody (vrátane arteriálnej trombózy, mozgovej trombózy, tromboflebitídy, trombózy hlbokých žíl).

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**
*Veľmi časté* kašeľ.
*Časté*: pľúcne komplikácie spôsobené intersticiálnou alveolitídou/pneumonitídou, (bez ohľadu na dávku a trvanie liečby metotrexátom).
*Menej časté*: pľúcna fibróza, pleurálny výpotok.
*Zriedkavé*: faryngitída, zastavenie dýchania, pľúcna embólia.
*Veľmi zriedkavé*: chronická intersticiálna choroba pľúc, reakcie s kašľom podobné bronchiálnej astme, dýchavičnosť a zhoršené výsledky testu funkcie pľúc.
*Neznáme:* bolesť v hrudníku, hypoxia.

**Poruchy gastrointestinálneho traktu**
*Veľmi časté*: strata chuti do jedla, diarea (najmä počas prvých 24 – 48 hodín po podaní metotrexátu), bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, zápal a ulcerácia sliznice ústnej dutiny a hltanu (najmä počas prvých 24 – 48 hodín po podaní metotrexátu).
*Menej časté*: gastrointestinálne vredy a krvácanie, pankreatitída.
*Zriedkavé*: enteritída, zápal ďasien, meléna.
*Veľmi zriedkavé*: hemateméza.

*Neznáme*: neinfekčný zápal pobrušnice, intestinálna perforácia, zápal jazyka.

**Poruchy pečene a žlčových ciest**
*Veľmi časté*: zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST), alkalickej fosfatázy a bilirubínu.
*Menej časté*: hepatotoxicita, steatóza pečene, chronická fibróza pečene a cirhóza, zníženie hladiny sérového albumínu.
*Zriedkavé*: akútna hepatitída.
*Veľmi zriedkavé*: akútna nekróza pečene, zlyhanie pečene.
*Neznáme*: akútne zlyhanie pečene.

**Poruchy kože a podkožného tkaniva**
*Veľmi časté:* alopécia.
*Časté*: exantém, erytém, svrbenie, fotosenzitivita, kožné ulcerácie.
*Menej časté*: Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), ako vážny toxický fenomén: herpetiformná kožná vyrážka, fotosenzibilita, fotosenzitívne reakcie, žihľavka, zvýšená pigmentácia kože, nodulóza, poruchy hojenia rán.
*Zriedkavé*: akné, ekchymózy, petechie, multiformný erytém, , erytematózna vyrážka, zvýšená pigmentácia nechtov, onycholýza.
*Veľmi zriedkavé*: furunkulóza, telangiektázia, akútny zápal nechtového lôžka.
*Neznáme:* reakcia na liečivo spojená s eozinofíliou a systémové symptómy (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, reakcia vyvolaná liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi), dermatitída, exfoliácia kože/exfoliatívna dermatitída, epidermálna nekróza

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**
*Menej časté*: bolesť kĺbov/svalov, osteoporóza.
*Zriedkavé*: stresová zlomenina.
*Neznáme:* osteonekróza, osteoporóza, stresové zlomeniny, osteonekróza čeľuste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach).

**Poruchy obličiek a močových ciest**
*Veľmi časté*: zníženie klírensu kreatinínu.
*Menej časté*: nefropatia, zlyhanie obličiek, zápal močového mechúra spojený s ulceráciou (možné s hematúriou), poruchy močenia, dyzúria, oligúria, anúria.
*Zriedkavé*: hyperurikémia, zvýšené koncentrácie močoviny a kreatinínu v sére, azotémia.
*Veľmi zriedkavé*: hematúria, proteinúria.

**Stavy v tehotenstve, šestonedelí a perinatálnom období**
*Menej časté*: vrodené deformity plodu.
*Zriedkavé*: potrat.
*Veľmi zriedkavé*: smrť plodu.

**Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**
*Menej časté*: vaginálne vredy a zápaly.
*Zriedkavé*: prechodná oligospermia, prechodné poruchy menštruácie.
*Veľmi zriedkavé*: porucha ovogenézy/spermiogenézy, neplodnosť, poruchy cyklu, strata libida, prechodná oligospermia, impotencia, výtok z pošvy, gynekomastia.
*Neznáme*: urogenitálna dysfunkcia.

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**
*Veľmi časté:* únava, nevoľnosť.
*Menej časté:* horúčka.
*Neznáme:* triaška, edém, nekróza v mieste vpichu*****.

***** Naplnené injekčné striekačky a naplnené perá obsahujúce metotrexát

Pre informácie o závažných nežiaducich účinkoch, pozri časť 4.4

**Nežiaduce účinky pri intratekálnom použití metotrexátu**
Po intratekálnom použití metotrexátu sa môže vyskytnúť toxicita pre CNS, ktorá sa môže prejavovať rôznymi spôsobmi:
- akútna chemická arachnoiditída (zápal arachnoidálnej membrány), ktorá sa prejavuje ako bolesť hlavy, bolesť chrbta, stuhnutý krk a horúčka,
- subakútna myelopatia charakterizovaná napr. paraparézou/paraplégiou (s postihnutím jedného alebo viacerých koreňov miechových nervov),
- chronická leukoencefalopatia, ktorá sa prejavuje zmätenosťou, podráždenosťou, somnolenciou, ataxiou, demenciou, záchvatmi kŕčov a kómou. Táto toxicita pre CNS môže ďalej progredovať a viesť k smrti.

Existujú dôkazy, že frekvencia výskytu leukoencefalopatie sa zvyšuje pri kombinácii kraniálneho ožarovania a intratekálne podávaného metotrexátu. Po intratekálnom použití metotrexátu sa majú dôkladne sledovať možné príznaky neurotoxicity (meningeálne podráždenie, prechodné alebo trvalé ochrnutie, encefalopatia).

Intratekálne a intravenózne podanie metotrexátu môže tiež viesť k akútnej encefalitíde a akútnej encefalopatii so smrteľným následkom.
Existujú správy o pacientoch s periventrikulárnym lymfómom CNS, u ktorých sa po intratekálnej liečbe metotrexátom vyvinula herniácia mozgu.

**Nežiaduce účinky pri intramuskulárnom použití metotrexátu**
**Po intramuskulárnom podaní** metotrexátu sa môžu v mieste podania injekcie vyskytnúť **lokálne nežiaduce reakcie** (pocit pálenia) alebo poškodenie (sterilná tvorba abscesu, deštrukcia tukového tkaniva).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

**Príznaky predávkovania**
Skúsenosti po uvedení lieku na trh ukázali, že k predávkovaniu metotrexátom zvyčajne došlo po perorálnom užití, ale je možné aj po intravenóznom, intramuskulárnom alebo intratekálnom použití. V hláseniach týkajúcich sa perorálneho predávkovania bola nedopatrením denne užívaná týždenná dávka (ako celková dávka alebo rozdelená do niekoľkých jednotlivých dávok).

Príznaky po perorálnom resp. intravenóznom predávkovaní sa týkajú hlavne krvotvorby a gastrointestinálneho systému. Vyskytli sa napríklad: leukopénia, trombocytopénia, anémia, pancytopénia, neutropénia, myelosupresia, zápaly slizníc, stomatitída, vredy v ústach, nevoľnosť, vracanie, rovnako ako gastrointestinálne ulcerácie a krvácania. V niektorých prípadoch neboli žiadne príznaky intoxikácie. Existujú správy o úmrtí v dôsledku predávkovania. V týchto prípadoch boli tiež hlásené: sepsa, septický šok, zlyhanie obličiek a aplastická anémia.

Náhodné intratekálne predávkovanie metotrexátom môže viesť k závažnej neurotoxicite. Vo všeobecnosti sa vyskytujú príznaky týkajúce sa CNS ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie, záchvaty alebo kŕče a akútna toxická encefalopatia. V niektorých prípadoch neboli hlásené žiadne klinické príznaky. Niektoré prípady intratekálneho predávkovania boli smrteľné; v týchto prípadoch bola tiež hlásená tvorba cerebrálnej herniácie sprevádzaná zvýšeným intrakraniálnym tlakom a akútnou toxickou encefalopatiou.

V prípade intratekálneho predávkovania je nevyhnutný okamžitý zásah. Liečba má byť individualizovaná na základe klinického stavu a dostupných zdrojov. Odporúčané opatrenia zahŕňajú

vysoké systémové (nie intratekálne) dávky kalciumfolinátu, alkalickú diurézu. Okrem toho sa majú zvážiť opatrenia na zníženie koncentrácie metotrexátu v mozgovomiechovom moku.

**Terapeutické opatrenia v prípade predávkovania**
Na prevenciu a liečbu toxických nežiaducich účinkov je k dispozícii kalciumfolinát ako špecifické antidotum. Podáva sa v súlade so schválenými odporúčaniami.

Účinnosť kalciumfolinátu sa znižuje s predlžujúcim sa časovým intervalom medzi podaním metotrexátu a podaním kalciumfolinátu. Na určenie optimálnej dávky a dĺžky podávania kalciumfolinátu je nutná kontrola hladiny metotrexátu v sére.

V prípade veľkého predávkovania môže byť potrebná hydratácia a alkalizácia moču, aby sa predišlo precipitácii metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v renálnych tubuloch.

Ak je intoxikácia spôsobená výrazne predĺženým časom eliminácie (hladiny metotrexátu v sére), napr. v dôsledku akútnej renálnej insuficiencie, môže sa zvážiť hemodialýza a/alebo hemoperfúzia. Vhodný klírens metotexátu bol dosiahnutý hemodialýzou použitím dialyzéra s vysokým prietokom. Ani štandardná hemodialýza, ani peritoneálna dialýza neviedli k lepšej eliminácii metotrexátu. Náhodné intratekálne predávkovanie si môže vyžadovať intenzívne systémové protiopatrenia: **systémové** – **nie intratekálne** – podanie vysokých dávok kalciumfolinátu, alkalickú diurézu, rýchlu drenáž mozgovomiechového moku a ventrikulárnu lumbálnu perfúziu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA01

Metotrexát, derivát kyseliny listovej, patrí do skupiny cytotoxických látok, známych ako antimetabolity. Pôsobí hlavne v S-fáze bunkového delenia kompetitívnou inhibíciou enzýmu dihydrofolátreduktázy, čím bráni redukcii dihydrofolátu na tetrahydrofolát, čo je nevyhnutný krok v procese syntézy a bunkovej replikácie DNA. Všeobecne sú na účinky metotrexátu citlivejšie aktívne proliferujúce tkanivá ako malígne bunky, kostná dreň, fetálne bunky, bunky sliznice ústnej dutiny a čreva a bunky močového mechúra. Ak je proliferácia buniek v malígnych tkanivách väčšia ako vo väčšine normálnych tkanív, metotrexát môže poškodiť malígny rast bez ireverzibilného poškodenia normálnych tkanív.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

**Absorpcia:**
Metotrexát sa pri parenterálnom spôsobe podania zvyčajne úplne absorbuje. Po intramuskulárnom podaní sa dosiahnu maximálne sérové koncentrácie po 30 – 60 minútach.

**Distribúcia:**
Po intravenóznom podaní je začiatočný distribučný objem približne 0,18 l/kg (18 % telesnej hmotnosti) a distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 0,4 – 0,8 l/kg (40 – 80 % telesnej hmotnosti). Metotrexát súťaží s redukovaným folátom o aktívny transport cez bunkové membrány, čo predstavuje aktívny transportný proces sprostredkovaný jedným nosičom. Pri sérových koncentráciách vyšších ako 100 mikromólov sa stáva hlavnou cestou pasívna difúzia, prostredníctvom ktorej sa dosiahnu účinné intracelulárne koncentrácie. Väzba metotrexátu sa v sére na proteíny je asi 50 %.

Metotrexát v terapeutických množstvách neprestupuje hematoencefalickou bariérou, ak sa podáva perorálne alebo parenterálne. Toto sa však dá dosiahnuť parenterálnym podávaním vyšších dávok metotrexátu. Vysoké koncentrácie liečiva v cerebrospinálnom moku možno dosiahnuť intratekálnym podaním.

**Biotransformácia a eliminácia**
Metotrexát sa reverzibilne viaže na pleurálny exsudát a ascites, v dôsledku čoho sa môže eliminácia z organizmu výrazne oddialiť (pozri tiež časť 4.4).

Metotrexát sa metabolizuje prevažne v troch formách; 7-hydroxymetotrexát sa tvorí pečeňovou aldehydoxidázou, najmä po vysokých dávkach infúzií. I napriek tomu, že má 200-krát nižšiu afinitu k dihydrofolátreduktáze, môže hrať úlohu v bunkovej absorpcii metotrexátu, polyglutamylácii a inhibícii syntézy DNA. Kyselina 2,4-diamino-N-metyllistová (DAMPA) sa tvorí črevnou bakteriálnou karboxypeptidázou. Po intravenóznom podaní metotrexátu predstavuje DAMPA iba 6 % metabolitov znovu získaných z moču. Polyglutamácia metotrexátu vedie k intracelulárnej kumulácii liečiva, ktorá nie je v rovnovážnom stave s extracelulárnou koncentráciou metotrexátu. Keďže metotrexát a prirodzené foláty súťažia o enzým polyglutamylsyntetázu, vysoká koncentrácia intracelulárneho metotrexátu bude viesť k zvýšenej syntéze polyglutamátu metotrexátu, a tým sa zvýši cytotoxický účinok liečiva.

Terminálny polčas uvedený pre metotrexát je približne 3 – 10 hodín u pacientov, ktorí sa liečia na psoriázu alebo reumatoidnú artritídu alebo nízkymi dávkami pri protinádorovej liečbe (menej ako 30 mg/m$^2$). U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky metotrexátu, je terminálny polčas 8 – 15 hodín. Primárna eliminačná cesta je renálna exkrécia a závisí od dávkovania a spôsobu podávania. Po i.v. podaní sa 80 – 90 % podanej dávky vylučuje v nezmenenej forme močom počas 24 hodín. Obmedzená biliárna exkrécia predstavuje 10 % alebo menej z podanej dávky. Predpokladá sa enterohepatická recirkulácia metotrexátu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Metotrexát pôsobí hlavne na proliferujúce tkanivá.

Reprodukčná toxicita: Metotrexát je schopný indukovať teratogénne a letálne účinky na embryo na mnohých druhoch pri hladinách dávok, ktoré nie sú toxické pre matku.

Štúdie karcinogenity na zvieratách potvrdili, že metotrexát nemá karcinogénny potenciál. I napriek tomu, že sa zaznamenalo, že metotrexát spôsobuje poškodenie chromozómov somatických buniek zvierat a buniek kostnej drene ľudí; tieto účinky sú prechodné a reverzibilné. U pacientov, ktorí sa liečia metotrexátom, nie sú dostatočné dôkazy na vyslovenie konečných záverov akéhokoľvek zvýšeného rizika neoplázie.

Mutagenita: Metotrexát je genotoxický v množstve testov na cicavcoch *in vitro* a *in vivo*.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný
voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Silné oxidanty a kyseliny. Precipitácia alebo vznik zakaleného roztoku sa pozoroval v kombinácii s chlórpromazín chloridom, droperidolom, idarubicínom, metoklopropamidiumchloridom, roztokom heparínu, sodnou soľou prednizolónfosfátu a prometazíniumchloridom.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky: z číreho (bezfarebného) skla, gumová zátka, hliníkový uzáver, kryt z plastu.
Injekčné liekovky sú buď zabalené do priehľadného plastového obalu (ONCO-SAFE alebo prebal) alebo sú bez neho. ONCO-SAFE a prebal neprichádzajú do kontaktu s liečivom.:
- METHOTREXAT SANDOZ 500: 5 injekčných liekoviek obsahujúcich 500 mg/5 ml.
- METHOTREXAT SANDOZ 1000: 1 injekčná liekovka obsahujúca 1 000 mg/10 ml.
- METHOTREXAT SANDOZ 5000: 1 injekčná liekovka obsahujúca 5 000 mg/50 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Parenterálne prípravky metotrexátu neobsahujú antimikrobiálne ochranné látky. Nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Parenterálne prípravky metotrexátu sú stabilné 24 hodín, ak sú zriedené nasledujúcimi infúznymi roztokmi: 0,9 % roztok chloridu sodného, glukóza, chlorid sodný s glukózou.

Metotrexát sa nesmie miešať s inými liekmi v tom istom infúznom balení.

***Zachádzanie s cytotoxickými liečivami:*** S cytotoxickými liečivami môže manipulovať iba zaškolený personál na určenom mieste. Pracovný povrch sa musí pokryť jednorazovým absorpčným papierom s plastovou spodnou stranou.

Na zamedzenie náhodného kontaktu lieku s kožou alebo očami sa majú použiť ochranné rukavice a okuliare.

Metotrexát nie je vezikancium a pri kontakte s pokožkou nespôsobuje poškodenia. Po zasiahnutí sa má koža okamžite opláchnuť vodou. Akékoľvek prechodné štípanie sa môže ošetriť nemastným krémom. Ak hrozí riziko systémovej absorpcie významných množstiev metotrexátu ktorýmkoľvek spôsobom podania, má sa podať kalciumfolinát.

S cytotoxickými liekmi nesmú manipulovať tehotné zdravotnícke pracovníčky.

Akýkoľvek rozliaty alebo odpadový materiál sa má zlikvidovať spálením. V súvislosti s teplotou spálenia sa neuvádzajú žiadne špecifické odporúčania.

S liekom zaobchádzajte v súlade s pokynmi pre cytostatiká.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0107/84-CS

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. februára 1984
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2007

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026