SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trexan Neo 2,5 mg tablety
Trexan Neo 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Trexan Neo 2,5 mg tablety:
Každá tableta obsahuje soľ metotrexátu disodného zodpovedajúcu 2,5 mg metotrexátu (bezvodého).
Pomocná látka so známym účinkom: 77,8 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Trexan Neo 10 mg tablety:
Každá tableta obsahuje soľ metotrexátu disodného zodpovedajúcu 10 mg metotrexátu (bezvodého).
Pomocná látka so známym účinkom: 311,2 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Trexan Neo 2,5 mg tablety:
Žltá, okrúhla, neobalená, plochá tableta, s deliacou ryhou a s vyrytým ORN 57 na jednej strane, s priemerom 6 mm. Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Trexan Neo 10 mg tablety:
Žltá, konvexná, neobalená tableta v tvare kapsuly, s vyrytým ORN 59 na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane, dĺžka 14 mm a šírka 6 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- *Antireumatická:* Aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov
- *Antipsoriatická:* Ťažká nezvládnuteľná invalidizujúca psoriáza, ktorá neodpovedá dostatočne na iné formy liečby, ako je fototerapia, PUVA a retinoidy a ťažká forma psoriatickej artritídy u dospelých pacientov
- *Cytostatická*: Udržiavacia liečba akútnej lymfoblastickej leukémie (*acute lymphoblastic leukaemia,* ALL) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 3 rokov a starších .

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Metotrexát majú predpisovať iba lekári so skúsenosťami s jeho podávaním a s úplným pochopením rizík liečby metotrexátom.

Dôležité upozornenie k dávkovaniu Trexanu Neo (metotrexátu):
Počas liečby reumatických ochorení, psoriázy alebo závažnej psoriatickej artritídy sa Trexan Neo (metotrexát) **smie užívať len jedenkrát týždenne.**
Chyby v dávkovaní pri použití Trexanu Neo (metotrexátu) môžu viesť k závažným nežiaducim účinkom, vrátane úmrtia. Veľmi pozorne si prečítajte túto časť súhrnu charakteristických vlastností

lieku.

Predpisujúci lekár má zabezpečiť, že pacienti alebo ich opatrovatelia budú schopní dodržiavať režim užívania jedenkrát týždenne.

Pacientovi sa musí jasne zdôrazniť, že na liečbu reumatických ochorení alebo ochorení kože sa metotrexát podáva **iba jedenkrát týždenne.**
Lekár, ktorý liek predpisuje, má na lekárskom predpise uviesť deň užívania lieku.

Vylučovanie metotrexátu je znížené u pacientov s tretím distribučným priestorom (ascites, pleurálne efúzie). U takýchto pacientov sa vyžaduje predovšetkým obozretné sledovanie toxicity a je potrebné zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch ukončenie podávania metotrexátu (pozri časť 5.2 a 4.4).

Reumatoidná artritída
Zvyčajná dávka je 7,5 - 15 mg jedenkrát týždenne. Dávku možno postupne upraviť tak, aby sa dosiahla optimálna odpoveď, no nemá presiahnuť celkovú týždennú dávku 25 mg. Dávky presahujúce 20 mg týždenne môžu byť spojené s významným zvýšením toxicity, najmä supresiou kostnej drene. Potom sa má dávka znížiť na najnižšiu možnú účinnú dávku, ktorá sa vo väčšine prípadov, dosiahne v priebehu 6 týždňov.

Psoriáza
Pred začatím liečby sa odporúča pacientovi podať skúšobnú dávku 2,5-5,0 mg, aby sa vylúčili neočakávané toxické účinky. Ak sú po jednom týždni príslušné laboratórne testy normálne, liečba sa môže začať. Zvyčajná dávka je 7,5-15 mg raz týždenne. Podľa potreby možno celkovú týždennú dávku zvýšiť až na 25 mg. Dávky presahujúce 20 mg týždenne môžu byť spojené s významným zvýšením toxicity, najmä supresiou kostnej drene Potom sa má dávka podľa odpovede na liečbu znížiť na najnižšiu účinnú dávku, ktorá sa vo väčšine prípadov, dosiahne v priebehu 4 až 8 týždňov.

Pacient má byť úplne oboznámený s rizikami liečby a lekár musí venovať osobitnú pozornosť prejavom toxicity pečene pomocou vykonávania funkčných testov pečene pred začatím liečby metotrexátom a opakovane počas liečby ako je uvedené v časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“. Cieľom liečby má byť zníženie dávky na najnižšiu možnú úroveň s čo najdlhším možným obdobím bez liečby. Používanie metotrexátu môže umožniť návrat ku konvenčnej lokálnej liečbe, ktorá sa má podporovať.

Cytostatická liečba

Dávkovanie pri akútnej lymfoblastickej leukémii

Pri udržiavacej liečbe ALL u detí vo veku 3 rokov a starších, dospievajúcich a dospelých sa v rámci komplexných protokolov používa metotrexát v nízkej dávke v kombinácii s ďalšími cytostatickými liekmi. Liečba sa má riadiť súčasnými liečebnými protokolmi.
Bežné akceptované jednorazové dávky sú v rozsahu 20-40 mg/m^2 plochy povrchu tela a zvyčajne sa podávajú raz týždenne.

Ak sa metotrexát podáva v kombinácii s chemoterapeutickými režimami, pri dávkovaní treba brať na vedomie akúkoľvek prekrývajúcu toxicitu iných liečiv podávaných liekov.
Vyššie dávky sa majú podávať parenterálne.

Pediatrická populácia
Metotrexát sa má u pediatrických pacientov používať s opatrnosťou. Pri liečbe sa majú dodržiavať súčasne platné liečebné protokoly pre deti. Dávky sa zvyčajne vypočítavajú na základe plochy povrchu tela pacienta a udržiavacia liečba predstavuje dlhodobú liečbu.
Použitie u detí vo veku do 3 rokov sa neodporúča, pretože sú v tejto populácii dostupné nedostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Používanie u starších pacientov
U starších pacientov sa má metotrexát používať so zvýšenou opatrnosťou, má sa zvážiť zníženie dávky v dôsledku zníženej funkcie pečene a obličiek ako aj nižších zásob folátu, ktoré sa vyskytujú s narastajúcim vekom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má metotrexát používať s opatrnosťou. Dávka sa má upraviť nasledovne:

Odporúčané dávkovanie:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100 %
30–59	50 %
< 30	metotrexát sa nesmie použiť

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Metotrexát sa má s veľkou opatrnosťou, ak vôbec, podávať pacientom so závažným ochorením pečene v súčasnosti alebo v anamnéze, najmä ak je spôsobené alkoholom. U pacientov so závažnou poruchu funkcie pečene je metotrexát kontraindikovaný, pozri časti 4.3 a 4.4.

Použitie u pacientov s tretím distribučným priestorom (pleurálne efúzie, ascites)
U pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor, sa môže polčas metotrexátu predĺžiť 4-násobne v porovnaní s normálnou dĺžkou, preto sa môže vyžadovať zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch ukončenie podávania metotrexátu (pozri časť 5.2 a 4.4).

Špeciálna poznámka
Ak sa mení perorálne podávanie na parenterálne podávanie, môže byť potrebné zníženie dávky z dôvodu premenlivej biologickej dostupnosti metotrexátu po perorálnom podaní.

V súlade so súčasnými liečebnými postupmi sa môže uvažovať o suplementácii kyseliny listovej alebo kyseliny folínovej.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na metotrexát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Závažná porucha funkcie pečene
- Alkoholizmus
- Závažná porucha funkcie obličiek
- Predchádzajúce krvné dyskrázie, ako je napr. hypoplázia kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia alebo závažná anémia
- Závažná akútna alebo chronická infekcia a imunodeficitný syndróm
- Stomatitída, vredy v ústnej dutine a známe aktívne gastrointestinálne vredové ochorenie
- Dojčenie (pozri časť 4.6)
- Počas liečby metotrexátom sa nesmie súčasne vykonať očkovanie so živými vakcínami.

Okrem toho pre neonkologické indikácie
- Gravidita (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dávkovanie pri liečbe reumatoidnej artritídy, psoriázy a závažnej psoriatickej artritídy:

Pacienti majú byť jasne informovaní, že na liečbu reumatickej artritídy, psoriázy alebo závažnej psoriatickej artritídy sa metotrexát má užívať len raz týždenne.

Predpisujúci lekár má na recepte uviesť deň užitia.

Predpisujúci lekár sa má uistiť, že pacienti rozumejú tomu, že sa metotrexát má užívať len raz týždenne.

Pacienti majú byť poučení o dôležitosti dodržiavania dávok raz týždenne.

Varovania

Metotrexát musia používať iba lekári so skúsenosťami s chemoterapiou antimetabolitmi.

Súbežné podávanie s hepatotoxickými alebo hematotoxickými liekmi (DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drug* – antireumatické lieky modifikujúce ochorenie, napr. leflunomid) sa neodporúča.

Z dôvodu možných smrteľných alebo závažných toxických reakcií musí lekár pacienta dôkladne informovať o možných rizikách a pacient musí byť pod neustálym dohľadom. Pacienti musia byť počas liečby primerane sledovaní, aby sa mohli zistiť a vyhodnotiť prejavy možných toxických alebo nežiaducich účinkov s minimálnym oneskorením.

Obzvlášť prísne sledovanie pacienta je indikované po predchádzajúcej rádioterapii (najmä panvy), pri funkčnej poruche hematopoetického systému (napr. po predchádzajúcej rádioterapii alebo chemoterapii), pri zhoršení celkového stavu, ako aj v pokročilom veku a u veľmi malých detí.

Vzhľadom na možnosť závažných alebo dokonca fatálnych toxických reakcií má ošetrujúci lekár podrobne informovať pacientov o súvisiacich rizikách (vrátane skorých prejavov a príznakov toxicity) a odporúčaných bezpečnostných opatreniach. Pacientov treba informovať, že ak sa u nich vyskytnú akékoľvek príznaky predávkovania, musia to ihneď oznámiť lekárovi a že je potrebné sledovať príznaky predávkovania (vrátane pravidelných laboratórnych testov).

Dávky prekračujúce 20 mg/týždeň môžu byť spojené so značným zvýšením toxicity, najmä s útlmom kostnej drene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú byť vzhľadom na oneskorené vylučovanie metotrexátu liečení zvlášť opatrne a len nízkymi dávkami metotrexátu (pozri časť 4.2).

Metotrexát sa má používať s veľkou opatrnosťou, ak vôbec, u pacientov so závažným ochorením pečene, najmä ak súvisí/súviselo s alkoholom (pozri časti 4.2 a 4.3).

Fertilita a reprodukcia

Fertilita
Bolo hlásené, že počas liečby a krátko po jej prerušení metotrexát spôsobuje u ľudí oslabenú plodnosť, oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu, čím počas obdobia jeho podávania ovplyvňuje spermatogenézu a oogenézu - tieto účinky bývajú pravdepodobne po prerušení liečby reverzibilné.

Teratogenicita – reprodukčné riziká
Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, prerušenie tehotenstva a fetálne malformácie. Možné riziká účinkov na reprodukciu, prerušenie tehotenstva a vrodené malformácie sa preto majú prediskutovať s pacientkami v plodnom veku (pozri časť .4.6).V prípade neonkologických indikácií sa pred užitím metotrexátu musí potvrdiť neprítomnosť tehotenstva. Ak liečbu podstupujú ženy vo veku pohlavnej zrelosti, počas liečby a aspoň šesť mesiacov po nej sa musí používať účinná antikoncepcia.

Pre poradenstvo v oblasti antikoncepcie pre mužov pozri časť 4.6.

Odporúčané vyšetrenia a bezpečnostné opatrenia

Pred začatím liečby alebo pred obnovením liečby po rekonvalescencii
Kompletný krvný obraz s diferenciálnym krvným obrazom a počtom trombocytov, pečeňové enzýmy, bilirubín, sérová hladina albumínu, RTG hrudníka a testy renálnej funkcie. Ak je to klinicky indikované, má sa vylúčiť tuberkulóza a hepatitída B a C.

Počas liečby
Počas prvých dvoch týždňov sa týždenne musia vykonať nižšie uvedené testy, potom každé dva týždne počas jedného mesiaca a následne v závislosti od počtu leukocytov a stability pacienta, najmenej jedenkrát za mesiac počas ďalších šiestich mesiacov a následne aspoň každé tri mesiace.

Po zvýšení dávky treba zvážiť zvýšenú frekvenciu sledovania. Starší pacienti by mali byť sledovaní v krátkych intervaloch najmä kvôli včasným prejavom toxicity (pozri časť 4.2).

- Vyšetrenie úst a hrdla na *zmeny sliznice.*

- *Kompletný krvný obraz* s diferenciálnym krvným obrazom a počtom trombocytov. Náhle sa môže vyskytnúť supresia hematopoézy vyvolaná metotrexátom aj pri zjavne bezpečnom dávkovaní. Akýkoľvek závažný pokles počtu leukocytov alebo trombocytov indikuje okamžité prerušenie liečby a príslušnú podpornú liečbu. Pacientov treba vyzývať, aby nahlásili lekárovi všetky prejavy a príznaky naznačujúce infekciu. U pacientov, ktorí súbežne používajú hematotoxické lieky (napr. leflunomid), treba pozorne sledovať krvný obraz a počet trombocytov.

- *Testy pečeňových funkcií* - osobitnú pozornosť treba venovať nástupu pečeňovej toxicity. Liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť ak existujú pretrvávajúce alebo významné abnormality v testoch pečeňových funkcií alebo iných neinvazívnych vyšetreniach fibrózy pečene alebo biopsií pečene.
-

  Dočasné zvýšenie transamináz na dvojnásobok alebo trojnásobok hornej hranice normy bolo hlásené u pacientov s frekvenciou 13-20 %. Pretrvávajúce zvýšenia pečeňových enzýmov a/alebo zníženie sérového albumínu môžu svedčiť o závažnej hepatotoxicite. V prípade trvalého zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

  Histologickým zmenám, fibróze a zriedkavejšie cirhóze pečene nemusia predchádzať abnormálne pečeňové testy. Pri cirhóze existujú prípady, keď sú transaminázy v norme. Preto okrem testov pečeňových funkcií sa majú zvážiť aj neinvazívne diagnostické metódy na monitorovanie stavu pečene. Biopsia pečene sa má zvážiť individuálne s prihliadnutím na komorbidity pacienta, anamnézu a riziká súvisiace s biopsiou. Medzi rizikové faktory hepatotoxicity patrí predchádzajúca nadmerná konzumácia alkoholu, pretrvávajúce zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ochorenia pečene v anamnéze, rodinná anamnéza dedičného ochorenia pečene, diabetes mellitus, obezita a predchádzajúci kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami a dlhotrvajúca liečba metotrexátom.

  Počas liečby metotrexátom sa nemajú používať ďalšie hepatotoxické lieky, okrem v nevyhnutných prípadov. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). Dôkladnejšie monitorovanie pečeňových enzýmov sa má vykonať u pacientov užívajúcich súbežne iné hepatotoxické lieky**.**

  Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s inzulín-dependentným *diabetes mellitus*, keďže sa počas liečby metotrexátom v ojedinelých prípadoch vyvinula cirhóza pečene bez akéhokoľvek zvýšenia transamináz.

- *Renálnu funkciu* treba sledovať pomocou funkčných testov obličiek a analýz moču. Ak je zvýšená sérová hladina kreatinínu, dávka sa má znížiť. Ak je klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min, liečba metotrexátom sa nemá podávať (pozri časti 4.2 a 4.3).

  Liečba stredne vysokými a vysokými dávkami metotrexátu sa nemá začínať pri hodnotách pH moču nižších ako 7,0. Alkalinizácia moču sa musí testovať opakovaným sledovaním pH (hodnota vyššia alebo rovná 6,8) aspoň prvých 24 hodín po začatí podávania metotrexátu.

- *Vyšetrenie respiračného traktu* - pacienti musia byť sledovaní z hľadiska príznakov poruchy funkcie pľúc a v prípade potreby sa majú vykonať funkčné testy pľúc. Symptómy súvisiace s pľúcami (najmä suchý, neproduktívny kašeľ) alebo nešpecifická pneumonitída, ktorá sa vyskytuje počas liečby metotrexátom, môžu byť príznakom potenciálne nebezpečného poškodenia a vyžadujú prerušenie liečby a pozorné sledovanie. Hoci sú klinické prejavy rôzne, pacienti s ochoreniami pľúc vyvolanými metotrexátom zvyčajne majú horúčku, kašeľ, dyspnoe alebo hypoxémiu. Aby sa mohla vylúčiť infekcia, musí sa vykonať RTG hrudníka. Môže sa vyskytnúť akútna alebo chronická intersticiálna pneumónia, ktorá je často spojená s eozinofíliou, pričom boli hlásené úmrtia. Pacientov treba informovať o rizikách pneumónie a poučiť ich, aby ihneď vyhľadali lekára, ak sa u nich vyvinie pretrvávajúci kašeľ alebo pretrvávajúce dyspnoe.

  Okrem toho bolo hlásené alveolárne krvácanie v pľúcach pri používaní metotrexátu pri 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.

  Metotrexát treba vysadiť u pacientov s pľúcnymi symptómami a treba vykonať okamžité vyšetrenie (vrátane RTG hrudníka) na vylúčenie infekcie a nádorov. Ak je podozrenie na ochorenie pľúc vyvolané metotrexátom, má sa začať liečba kortikosteroidmi a liečba metotrexátom sa nemá obnoviť.

  Pľúcne symptómy vyžadujú rýchle stanovenie diagnózy a prerušenie liečby metotrexátom. Ochorenia pľúc vyvolané metotrexátom, napríklad pneumonitída, sa môžu vyskytnúť akútne a kedykoľvek počas liečby a nie sú vždy úplne reverzibilné, pričom sa pozorovali pri všetkých dávkach (vrátane nízkych dávok 7,5 mg/týždeň).

  Počas liečby metotrexátom sa môžu vyskytnúť oportúnne infekcie vrátane pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jiroveci,* ktorá sa tiež môže skončiť fatálne. Ak sa u pacienta vyvinú pľúcne symptómy, treba zvážiť možnosť pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jiroveci.*

  Mimoriadna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s poruchou funkcie pľúc.

  Mimoriadna opatrnosť sa tiež vyžaduje v prítomnosti neaktívnych chronických infekcií (napr. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitída B alebo C), keďže je možné, že tieto infekcie sa môžu aktivovať.

Porucha funkcie obličiek a pacienti s rizikom poruchy funkcie obličiek

Keďže sa metotrexát vylučuje hlavne obličkami, pri poruche funkcie obličiek sa predpokladajú zvýšené koncentrácie, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám.

Ak je možnosť poruchy funkcie obličiek (napr. u starších pacientov), sledovanie sa má vykonávať v kratších intervaloch. To platí najmä vtedy, keď sa súbežne podávajú lieky, ktoré ovplyvňujú vylučovanie metotrexátu, alebo ktoré poškodzujú obličky (napr. NSAID), alebo lieky, ktoré potenciálne môžu viesť k poruche hematopoézy (pozri časť 4.5).

Ak sú prítomné rizikové faktory, napríklad porucha funkcie obličiek vrátane miernej poruchy funkcie obličiek, kombinované podávanie s NSAID sa neodporúča. Toxicitu metotrexátu môže tiež zvýšiť

dehydratácia. (Pozri sledovanie renálnej funkcie).

Imunitný systém
Keďže metotrexát pôsobí na imunitný systém, môže narušiť odpoveď na očkovanie a ovplyvniť výsledky imunologických testov. Nemá sa vykonávať súbežné očkovanie s použitím živých vakcín.

Malígne lymfómy
U pacientov užívajúcich metotrexát v nízkych dávkach sa môžu vyskytnúť malígne lymfómy a v takomto prípade treba liečbu prerušiť. Ak lymfómy neregredujú spontánne, musí sa začať cytotoxická liečba.

Pleurálne efúzie alebo ascites
Pred začatím liečby metotrexátom sa majú odsať pleurálne efúzie a ascites (pozri časť 4.2).

Stavy, ktoré spôsobujú dehydratáciu, napríklad vracanie, hnačka alebo stomatitída
Stavy, ktoré spôsobujú dehydratáciu, napríklad vracanie, hnačka alebo stomatitída, môžu zvýšiť toxicitu v dôsledku zvýšenej hladiny liečiva. V takomto prípade sa liečba metotrexátom musí prerušiť dovtedy, kým symptómy nevymiznú.

Je dôležité stanoviť akékoľvek zvýšenie hladín liečiva do 48 hodín liečby, v opačnom prípade sa môže vyskytnúť ireverzibilná toxicita metotrexátu.

Hnačka a ulceratívna stomatitída môžu byť príznakmi toxických účinkov a vyžadujú prerušenie liečby, v opačnom prípade sa môže vyskytnúť hemoragická enteritída a smrť v dôsledku perforácie čreva. Po výskyte hematemézy, stolice zafarbenej na čierno alebo krvi v stolici sa liečba musí prerušiť.

Suplementácia kyseliny listovej
Ak sa vyskytne akútna toxicita po metotrexáte, pacienti možno budú potrebovať liečbu kyselinou folínovou. U pacientov s reumatoidnou artritídou alebo psoriázou môže suplementácia kyseliny listovej alebo kyseliny folínovej znížiť toxicitu metotrexátu, ako sú gastrointestinálne symptómy, stomatitída, alopécia a zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

Pred začiatkom suplementácie kyseliny listovej sa odporúča skontrolovať hladinu vitamínu B12, najmä u dospelých vo veku nad 50 rokov, keďže príjem kyseliny listovej môže maskovať nedostatok vitamínu B12.

Vitamínové prípravky
Vitamínové prípravky alebo iné prípravky obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu (pozri časti 4.2 a 4.5).

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. Počas liečby metotrexátom sa môže znovu objaviť dermatitída vyvolaná žiarením a spálenie slnkom (tzv. „recall“ reakcie). Počas UV žiarenia a súbežného podávania metotrexátu sa môžu zhoršiť psoriatické lézie.

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.

Po jednorazovej alebo viacnásobných dávkach metotrexátu boli hlásené závažné, niekedy smrteľné dermatologické reakcie vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm) alebo Stevensov-Johnsonov syndróm.

Encefalopatia/leukoencefalopatia
Keďže u pacientov s rakovinou liečených metotrexátom sa vyskytli prípady encefalopatie/leukoencefalopatie, nemôže sa to vylúčiť ani u pacientov, ktorí nemajú rakovinové indikácie.

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.

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Hepatotoxické látky

Kvôli jeho potenciálnemu toxickému účinku na pečeň, počas liečby metotrexátom sa nemajú používať ďalšie hepatotoxické lieky. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu pacienti majú byť dôkladne monitorovaní pre prejavy a príznaky hepatotoxicity, vrátane starostlivého sledovania pečeňových enzýmov. Konzumácii alkoholu je potrebné sa vyhnúť alebo ju minimalizovať (pozri časť 4.4).

Potenciálne hepatotoxické látky zahŕňajú napr. retinoidy (napr. acitretín, etrenitát), azatioprín a leflunomid.

Hematotoxické látky

Počas liečby metotrexátom sa nemajú používať hematotoxické lieky. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu pacienti majú byť dôkladne monitorovaní pre prejavy a príznaky hematotoxicity, vrátane starostlivého sledovania krvného obrazu a krvných doštičiek (pozri časť 4.4).

Podávanie ďalších hematotoxických liekov zvyšuje možnosť závažných hematotoxických nežiaducich reakcií metotrexátu. Súbežné podávanie metamizolu a metotrexátu môže zvýšiť hematotoxický účinok metotrexátu, najmä u starších pacientov. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu. Súbežné podávanie leflunomidu zvyšuje riziko pancytopénie.

V prípade liečby (predchádzajúcej liečby) liečivami, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na kostnú dreň (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamín), sa má venovať pozornosť možnosti výrazných porúch krvotvorby. Bolo hlásené, že súbežné podávanie antagonistov folátov, napr. trimetoprim/sulfametoxazol v zriedkavých prípadoch spôsobuje akútnu megaloblastickú pancytopéniu.

Lieky ovplyvňujúce hladinu kyseliny listovej a vitamínové prípravky obsahujúce kyselinu listovú

Súbežné podávanie liekov, ktoré spôsobujú nedostatok folátov (napr. sulfónamidy, trimetoprimsulfametoxazol) môže viesť ku zvýšenej toxicite metotrexátu. Osobitná pozornosť sa preto

odporúča v prípade existujúceho nedostatku kyseliny listovej.

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

Kombinácia metotrexátu a sulfasalazínu môže spôsobiť zvýšenie účinnosti metotrexátu a výsledkom je viac nežiaducich účinkov, keďže sulfasalazín spôsobuje inhibíciu syntézy kyseliny listovej. Takéto nežiaduce účinky sa pozorovali v zriedkavých individuálnych prípadoch v priebehu niekoľkých štúdií.

Vitamínové prípravky alebo iné produkty obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Cyklosporín môže zosilniť účinnosť a toxicitu metotrexátu. Keď sa používa táto kombinácia, existuje riziko nadmernej imunosupresie s rizikom lymfoproliferácie.

Farmakokinetické interakcie

Interakcie zvyšujúce hladinu metotrexátu

Časté monitorovanie pacientov je nutné predovšetkým pri podávaní vysokých dávok metotrexátu súbežne s liekmi, ktoré znižujú väzbu metotrexátu na bielkoviny, elimináciu metotrexátu alebo môžu spôsobiť poškodenie obličiek. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, je potrebné zvážiť úpravu dávkovania metotrexátu. Sledovanie sérových hladín metotrexátu môže byť užitočné.

Probenecid, slabé organické kyseliny, ako sú slučkové diuretiká a pyrazoly (fenylbutazón), môžu znížiť vylučovanie metotrexátu a možno predpokladať vyššie sérové koncentrácie vrátane vyššej hematologickej toxicity.

Metotrexát sa viaže na plazmatické bielkoviny a môže byť vytlačený inými liečivami, ktoré sa viažu na bielkoviny, ako sú perorálne antidiabetiká, tiazidové diuretiká, sulfónamidy, fenytoín, barbituráty, trankvilizéry, perorálne antikoncepcie, deriváty amidopyrínu, doxorubicín, kyselina p-aminobenzoová, niektoré antibiotiká, ako sú penicilíny (napríklad amoxicilín), tertracyklíny, chloramfenikol, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, ak sa používajú súbežne.

Ak sa kombinuje nízka dávka metotrexátu a nesteroidných protizápalových liekov alebo salicylátov, existuje tiež možnosť zvýšenej toxicity. Nesteroidné protizápalové látky (NSAID) môžu spôsobiť poškodenie obličiek.

Bolo hlásené, že súbežné podávanie levetiracetamu a metotrexátu znižuje klírens metotrexátu, čo vedie k zvýšenej/predĺženej koncentrácii metotrexátu v krvi až na potenciálne toxickú hladinu. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu musia byť u pacientov liečených s týmito dvoma liekmi starostlivo sledované.

Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy, ako je omeprazol alebo pantoprazol, môže viesť k interakciám. Súbežné podávanie metotrexátu a omeprazolu viedlo k oneskorenému renálnemu vylučovaniu metotrexátu. V jednom prípade v kombinácii s pantoprazolom sa zaznamenala inhibícia renálneho vylučovania metabolitu 7-hydroxymetotrexátu s myalgiou a triaškou.

Penicilíny (napríklad amoxicilín), glykopeptidy, sulfónamidy, ciprofloxacín a cefalotín môžu v jednotlivých prípadoch znížiť renálny klírens metotrexátu, a tak sa môžu objaviť zvýšené koncentrácie metotrexátu v sére so súbežnou hematologickou a gastrointestinálnou toxicitou.

Podávanie prokarbazínu počas liečby vysokými dávkami metotrexátu zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. Oneskorený klírens metotrexátu sa má vziať do úvahy pri kombinácii s inými cytostatikami.

Interakcie znižujúce hladinu metotrexátu

Súbežné užívanie antikonvulzív indikujúcich enzýmy (karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, primidón) môže znížiť expozíciu metotrexátu a narušiť jeho terapeutický účinok. Pri súbežnom používaní treba zvážiť úpravu dávkovania metotrexátu. Monitorovanie sérových hladín metotrexátu môže byť užitočné.

Cholestyramín môže zvýšiť nerenálnu elimináciu metotrexátu prerušením enterohepatálnej cirkulácie. Ak sa nedá vyhnúť podávaniu cholestyramínu, dávky cholestyramínu a metotrexátu majú byť v čo najväčšej miere oddelené.

Perorálne antibiotiká, ako sú tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká môžu ovplyvniť enterohepatálnu cirkuláciu metotrexátu prostredníctvom inhibície črevnej flóry alebo potlačením bakteriálneho metabolizmu.

Vplyv metotrexátu na iné lieky

Metotrexát zvyšuje hladiny merkaptopurínu v plazme. Kombinácia metotrexátu a merkaptopurínu si preto môže vyžadovať úpravu dávky.

Je dôležité zohľadniť farmakokinetické interakcie medzi metotrexátom a 5-fluórouracilom (zvýšenie t½ 5-fluórouracilu). Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, u pacienta treba monitorovať toxicitu fluorouracilu a v prípade potreby upraviť dávkovanie.

Teofylín a kofeín

Počas liečby metotrexátom je potrebné sa vyhýbať nadmernej konzumácii nápojov s obsahom kofeínu alebo teofylínu (káva, nealkoholické nápoje s obsahom kofeínu, čierny čaj), pretože účinnosť metotrexátu môže byť znížená z dôvodu možného vzájomného pôsobenia medzi metotrexátom a metylxantínmi na adenozínové receptory.

Metotrexát môže znížiť klírens teofylínu; ak sa užíva súbežne s metotrexátom, majú sa sledovať hladiny teofylínu.

Riziko infekcie a očkovanie

Očkovanie živou vakcínou môže u pacientov liečených chemoterapeutikami spôsobiť závažné a fatálne infekcie (pozri časť 4.3).Vzhľadom k možnému účinku na imunitný systém môže metotrexát viesť k falošným výsledkom očkovania a testov (imunologických postupov pre posúdenie imunitnej reakcie). Počas liečby metotrexátom je nutné vyhnúť sa súbežnej imunizácii živými vakcínami (pozri časti 4.3 a 4.4).

Najmä v prípade ortopedickej operácie, kde je náchylnosť na infekcie vysoká, sa kombinácia metotrexátu a imunomodulačných liekov musí používať s opatrnosťou.

Rádioterapia

Rádioterapia počas používania metotrexátu môže zvýšiť riziko vzniku nekrózy mäkkých tkanív alebo kostí (pozri časť 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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 každú existujúcu graviditu. 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 semeno.

Gravidita

Metotrexát je počas tehotenstva kontraindikovaný v neonkologických indikáciách (pozri časť 4.3). 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.

- Hlavné 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.

Dojčenie

Keďže metotrexát prestupuje do materského mlieka a môže na dojčatá pôsobiť toxicky, liečba je počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby sa preto musí dojčenie ukončiť.

Fertilita

Metotrexát ovplyvňuje spermatogenézu a oogenézu a môže znižovať plodnosť. Bolo hlásené, že metotrexát u ľudí spôsobuje oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu. Tieto účinky sú pravdepodobne po prerušení vo väčšine prípadov liečby reverzibilné. V onkologických indikáciách 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 liečby metotrexátom sa môžu objaviť príznaky ovplyvnenia centrálneho nervového systému, ako je únava a závrat, ktoré môžu mať malý alebo stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecne sú frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií závislé od veľkosti dávky, frekvencie podávania, spôsobu podania a dĺžky expozície.

Pri antineoplastickej liečbe sú myelosupresia a mukozitída prevládajúce toxické účinky metotrexátu limitujúce dávku . Závažnosť týchto reakcií závisí od dávky, spôsobu a trvania aplikácie metotrexátu. Mukozitída sa zvyčajne vyskytuje asi 3 až 7 dní po aplikácii metotrexátu, leukopénia a trombocytopénia sa vyskytujú o niekoľko dní neskôr. U pacientov bez narušenia mechanizmov vylučovania sú myelosupresia a mukozitída zvyčajne reverzibilné do 14 až 28 dní.

K najzávažnejším nežiaducim účinkom metotrexátu patrí útlm kostnej drene, pľúcna toxicita, hepatotoxicita, renálna toxicita, neurotoxicita, tromboembolické udalosti, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Najčastejšie (veľmi časté) pozorované nežiaduce účinky metotrexátu zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (napr. stomatitída, dyspepsia, abdominálna bolesť, nauzea, strata chuti do jedla) a pečeňové testy mimo normy (napr. zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALAT), aspartátaminotransferázy (ASAT), bilirubínu, alkalickej fosfatázy). Ďalšie často sa vyskytujúce (časté) nežiaduce účinky sú leukopénia, anémia, trombopénia, bolesť hlavy, únava, ospanlivosť, pneumónia, intersticiálna alveolitída/pneumonitída, často spojené s eozinofíliou, vredy v ústach, hnačka, exantém, erytém a pruritus.

Výskyt a závažnosť nežiaducich reakcií závisia od dávky a frekvencie podávania metotrexátu. Keďže závažné nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť aj pri nízkych dávkach, je veľmi dôležité, aby ošetrujúci lekár pacientov pozorne sledoval (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií sú klasifikované nasledovne: 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 (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Infekcie	Oportúnne infekcie	Herpes zoster Sepsa Reaktivácie inaktívnej chronickej infekcie	*Pneumocystis jiroveci* Pneumónia	Sepsa vedúca k úmrtiu
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Lymfóm[1]			
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukopénia Trombocytopénia Anémia	Depresia kostnej drene Pancytopénia Agranulocytóza Poruchy krvotvorby	Megaloplastická anémia	Hypogamaglobulinémia Aplastická anémia Lymfoproliferatívne ochorenia Neutropénia Lymfadenopatia	Eozinofília
Poruchy imunitného systému			Reakcia anafylaktického typu Alergické reakcie Anafylaktický šok		Imunosupresia	
Poruchy metabolizmu a výživy			Diabetes mellitus			
Psychiatrické poruchy			Depresia Zmätenosť	Zmeny nálady	Insomnia	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Závrat Únava Ospalosť	Kŕče Vertigo	Hemiparéza Paréza	Cerebrálny edém Akútna aseptická meningitída s meningizmom (paralýza, vracanie) Podráždenosť Dyzartria Afázia Letargia Prechodná mierna kognitívna disfunkcia	Encefalopatia/ leukoencefalopatia

					Neobvyklé kraniálne pocity Bolesť, svalová slabosť Parestézia/ hypoestézia Zmeny chuti (kovová chuť)	
Poruchy oka				Závažné poruchy zraku	Konjunktivitída Zhoršené videnie Retinopatia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Perikardiálna efúzia Perikardititída Perikardiálna tamponáda		
Poruchy ciev			Krvácanie z nosa	Hypotenzia Tromboembolizmus	Vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Intersticiálna alveotída/ pneumonitída (môže byť smrteľná)	Intersticiálna fibróza	Respiračná paralýza Dyspnoe Faryngitída[2] Bronchiálna astma	Chronická intersticiálna obstrukčná choroba pľúc Pleuritída Suchý kašeľ Pleurálna efúzia	Alveolitída Pulmonárna Alveolárna hemorágia[3]
Poruchy gastrointestinálneho traktu[3]	Stomatitída Anorexia Nauzea Vracanie Dyspepsia Abdominálna bolesť	Vredy v ústach Hnačka	Gastrointestinálne vredy a krvácanie	Pankreatitída Gingivitída Enteritída Meléna	Toxický megakolón Hemateméza	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy a bilirubínu Zvýšená koncentrácia transamináz (ALT, AST)		Cirhóza pečene Fibróza a tuková degenerácia pečene Pokles sérového albumínu	Hepatotoxicita Akútna hepatitída	Reaktivácia chronickej hepatitídy Zlyhanie pečene	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytematózna vyrážka Exantém Pruritus Alopécia	Alergická vaskulitída Herpetická kožná erupcia Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Zvýšenie počtu reumatických uzlov Zvýšená pigmentácia kože Horšie hojenie rán Fotosenzitívne reakcie	Zvýšenie zmien v pigmentácii nechtov Akné Petechia Depigmentácia Žihľavka Multiformný erytém Bolestivé poškodenie psoriatických lézií Kožné vriedky Onycholýza	Akútna paronychia Teleangiektázia Furunkulóza Ekchymózy Hydradenitída	Olupovanie kože/ exfoliatívna dermatitída Epidermálna nekróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Osteoporóza Artralgia Myalgia	Stresové fraktúry		Osteonekróza čeluste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach)
Poruchy obličiek a močových ciest			Porucha mikcie Zápal a ulcerácia močového mechúra (s možnou hematúriou) Renálna insuficiencia Nefropatia	Oligúria Anúria Elektrolytová nerovnováha	Dyzúria Azotémia Cystitída Hematúria Proteinúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Vaginálny zápal a ulcerácia	Impotencia Menštruačné poruchy	Znížené libido Tvorba defektných oocytov alebo spermií Prechodná oligospermia, neplodnosť Vaginálny výtok Vaginálne krvácanie Gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Triaška		Horúčka	Asténia Opuch
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu						Zvýšené riziko toxických reakcií

						(nekróza mäkkých tkanív, osteonekróza) počas rádioterapie, Psoriatické lézie sa môžu zhoršiť pri súbežnej expozícii metotrexátu a ultrafialovém u žiarenia.

[1] Môže byť reverzibilné (pozri časť 4.4).
[2] Pozri časť 4.4.
[3] Bolo hlásené pri používaní metotrexátu pri reumatologických a súvisiacich indikáciách.
[4] Závažné gastrointestinálne nežiaduce reakcie si často vyžadujú zníženie dávky. Ulceratívna stomatitída a hnačka si vyžadujú ukončenie liečby metotrexátom, pretože existuje riziko ulceratívnej enteritídy a fatálnej intestinálnej perforácie.

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:
Toxicita metotrexátu postihuje najmä krvotvorný a gastrointestinálny systém. Príznaky zahŕňajú leukopéniu, trombocytopéniu, anémiu, pancytopéniu, neutropéniu, útlm kostnej drene, mukozitídu, stomatitídu, vredy v ústach, nevoľnosť, vracanie, vredy v gastrointestinálnom trakte a krvácanie do gastrointestinálneho traktu. Niektorí pacienti nevykazujú žiadne prejavy predávkovania.
Sú hlásenia o úmrtiach z dôvodu sepsy, septického šoku, zlyhania obličiek a aplastickej anémii.

Boli hlásene prípady predávkovania, niekedy smrteľné, ktoré boli zapríčinené nesprávnym denným príjmom perorálneho metotrexátu namiesto príjmu raz týždenne.. V týchto prípadoch boli často hlásenými symptómami hematologické a gastrointestinálne reakcie.

Liečba:
Špecifické antidotum na neutralizáciu toxických nežiaducich účinkov metotrexátu je vápenatá soľ kyseliny folínovej. V prípadoch neúmyselného predávkovania sa má do jednej hodiny intravenózne alebo intramuskulárne podať dávka vápenatej soli kyseliny folínovej v rovnakom alebo vyššom množstve, ako bola problematická dávka metotrexátu. Pri stanovovaní správnej dávky vápenatej soli kyseliny folínovej a dĺžky liečby je dôležité sledovanie koncentrácií metotrexátu v sére.

V prípadoch masívneho predávkovania môže byť nevyhnutná hydratácia a alkalizácia moču na zabránenie precipitácie metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v tubuloch obličiek. Ani hemodialýza, ani peritoneálna dialýza nepreukázali zlepšenie vylučovania metotrexátu. Účinný klírens metotrexátu sa hlásil pri akútnej, intermitentnej hemodialýze s použitím vysoko priepustného dialyzátora.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné imunosupresíva,

ATC kód: L04AX03

Metotrexát (4-amino-10-metyllistová kyselina) je antagonista kyseliny listovej, ktorý inhibuje redukciu kyseliny listovej, čo má za následok pokles proliferácie buniek. Metotrexát vstupuje do bunky aktívnym transportom redukovaných folátov. Ako výsledok polyglutamácie metotrexátu spôsobenej enzýmom folylpolyglutamát syntetázou sa predlžuje trvanie cytotoxického účinku liečiva v bunke. Metotrexát je fázovo špecifické liečivo s hlavným účinkom, ktorý je zameraný na S-fázu bunkovej mitózy. Všeobecne pôsobí účinnejšie na aktívne proliferujúce tkanivá, ako sú malígne bunky, kostná dreň, fetálne bunky, kožný epitel, ústne a črevné sliznice ako aj bunky močového mechúra. Keďže je proliferácia malígnych buniek rýchlejšia než u väčšiny normálnych buniek, metotrexát môže spomaliť proliferáciu malígnych buniek bez ireverzibilného poškodenia normálnych tkanív.

Vápenatá soľ kyseliny folínovej je forma kyseliny folínovej, ktorá sa používa na ochranu normálnych buniek pred toxickými účinkami metotrexátu. Vápenatá soľ kyseliny folínovej vstupuje do bunky pomocou špecifického transportného mechanizmu, v bunke sa premení na aktívny folát a zvráti inhibíciu syntézy prekurzorov DNA a RNA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Účinok perorálne podaného metotrexátu je závislý od veľkosti dávky. Maximálne koncentrácie v sére sa dosiahnu do 1 – 2 hodín. Všeobecne pri dávke 30 mg/m^2 a menej sa metotrexát vstrebáva rýchlo a úplne. Biologická dostupnosť perorálne podaného metotrexátu je pri dávkach 30 mg/m^2 a nižších vysoká (80 – 100 %). Pri dávkach nad 30 mg/m^2 je absorpcia nelineárna a pri dávkach presahujúcich 80 mg/m^2 je absorpcie neúplná.

Distribúcia
Približne 50 % metotrexátu sa viaže na bielkoviny v sére. Bezprostredne po distribúcii do telových tkanív boli zistené vysoké koncentrácie vo forme polyglutamátov najmä v pečeni, obličkách a slezine, ktoré sa môžu udržať týždne alebo mesiace. Pri podávaní v malých dávkach prechádza metotrexát do mozgovomiechového moku v minimálnych množstvách.

Biotransformácia
Približne 10 % podanej dávky metotrexátu sa metabolizuje v pečeni. Hlavným metabolitom je 7-hydroxymetotrexát.

Eliminácia
Vylučuje sa hlavne v nezmenenej forme, prevažne glomerulárnou filtráciou a aktívnou sekréciou v proximálnom tubule.
Asi 5 – 20 % metotrexátu a 1 – 5 % 7-hydroxymetotrexátu sa vylučuje žlčou s výraznou enterohepatálnou cirkuláciou.

Terminálny polčas je v priemere 6 – 7 hodín a vyznačuje sa značnou variabilitou (3 – 17 hodín). Polčas sa môže predĺžiť na 4-násobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor (pleurálna efúzia, ascites).

Osobitné populácie
V prípade obličkovej nedostatočnosti je vylučovanie významne spomalené.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie chronickej toxicity na myšiach, potkanoch a psoch preukázali toxické účinky vo forme gastrointestinálnych lézií, myelosupresie a hepatoxicity. Štúdie na zvieratách preukázali, že metotrexát poškodzuje fertilitu a je embryo- a fetotoxický. Teratogénne účinky sa identifikovali u štyroch živočíšnych druhov (potkany, myši, králiky, mačky). U opíc makak rhesus sa neprejavili žiadne malformácie. Metotrexát je mutagénny *in vivo* a *in vitro*. Je dôkaz, že metotrexát spôsobuje aberácie

chromozómov v bunkách zvierat a v bunkách kostnej drene u ľudí, no klinický význam týchto nálezov nie je potvrdený. Štúdie karcinogenity u hlodavcov nepreukázali zvýšený výskyt nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blistrové balenie
2,5 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 a 120 tabliet.
10 mg: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 100 a 120 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musia sa použiť správne postupy na bezpečné zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi. Každá osoba manipulujúca s metotrexátom si musí pred jeho podaním a po ňom umyť ruky. Pri manipulácii s tabletami metotrexátu sa majú používať jednorazové rukavice. Ak je to možné, tehotné ženy, ženy, ktoré plánujú otehotnieť a dojčiace ženy, sa majú vyhýbať manipulácii s tabletami metotrexátu.

Metotrexát nesmie prísť do kontaktu s kožou alebo sliznicou. Ak sa metotrexát dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, postihnuté miesto musí byť ihneď a dôkladne umyté mydlom a vodou.

Rodičov, opatrovateľov a pacientov treba informovať, aby metotrexát uchovávali mimo dosahu detí, najlepšie v zamknutej skrinke.

Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo

Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Trexan Neo 2,5 mg tablety: 29/0472/16-S
Trexan Neo 10 mg tablety: 29/0473/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. november 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026