

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml  
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg metotrexátu (ako 21,94 mg metotrexátu disodného).

Každá naplnená injekčná striekačka s 0,375 ml injekčného roztoku obsahuje 7,5 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,625 ml injekčného roztoku obsahuje 12,5 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,75 ml injekčného roztoku obsahuje 15 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,875 ml injekčného roztoku obsahuje 17,5 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1,125 ml injekčného roztoku obsahuje 22,5 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1,25 ml injekčného roztoku obsahuje 25 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1,375 ml injekčného roztoku obsahuje 27,5 mg metotrexátu.  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1,5 ml injekčného roztoku obsahuje 30 mg metotrexátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 4,13 mg/ml sodíka (0,18 mmol/ml sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.  
Číry žltý injekčný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Aktívna reumatoidná artritída u dospelých pacientov.
- Polyartritické formy ťažkej aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA), pri ktorej bola odpoveď na liečbu nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) nedostatočná.
- Závažná rezistentná psoriáza, vyradujúca z normálneho života, ktorá neodpovedá primerane na iné formy liečby, ako je napr. fototerapia, PUVA a retinoidmi, a ťažká forma psoriatickej artritídy u dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

**Dôležité upozornenie týkajúce sa dávkovania Methotrexatu Sandoz 20 mg/ml (metotrexát):**

Pri liečbe reumatoidnej artritídy, aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA) a psoriázy sa Methotrexat Sandoz 20 mg/ml (metotrexát) **musí užívať len jedenkrát týždenne**.

Chyby v dávkovaní pri používaní Methotrexat Sandoz 20 mg/ml (metotrexát) môžu mať za následok závažné nežiaduce reakcie, vrátane smrti. Veľmi pozorne si prečítajte túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Metotrexát majú predpisovať iba lekári, ktorí majú odborné vedomosti o používaní metotrexátu a plne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml sa podáva formou injekcie jedenkrát týždenne! Pacientovi sa musí jasne zdôrazniť, že Methotrexat Sandoz 20 mg/ml sa podáva **len raz týždenne**.

Odporúča sa špecifikovať určitý deň v týždni ako „deň podania injekcie“.

Pri samopodávaní metotrexátu musia byť pacienti poučení a zaškolení v správnej technike podania injekcie. Prvá injekcia metotrexátu sa má podať pod priamym lekársym dohľadom.

#### Dávka u pacientov s reumatoidnou artritídou

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu jedenkrát týždenne, podaná subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne. V závislosti od individuálnej aktivity ochorenia a znášanlivosti u pacienta sa môže začiatková dávka zvýšiť. Vo všeobecnosti sa nemá prekročiť týždenná dávka 25 mg. Dávky presahujúce 20 mg/týždeň sa však môžu spájať s výrazným nárastom toxicity, predovšetkým s potlačením činnosti kostnej drene. Odpoveď na liečbu možno očakávať asi po 4 – 8 týždňoch. Hneď po dosiahnutí očakávaného terapeutického výsledku sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku.

#### Dávka u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 16 rokov s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy

Odporúčaná dávka je 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> plochy telesného povrchu (BSA)/týždeň. V prípade rezistencie na liečbu je možné týždennú dávku zvýšiť na 20 mg/m<sup>2</sup> plochy telesného povrchu/týždeň. Po zvýšení dávky sa však vyžaduje zvýšená frekvencia monitorovania.

V dôsledku obmedzenej dostupnosti údajov o intravenóznom použití u detí a dospievajúcich je parenterálne podanie obmedzené na subkutánnu a intramuskulárnu injekciu.

Pacienti s JIA majú byť vždy odporučení na reumatologické oddelenie, ktoré sa špecializuje na liečbu detí/dospievajúcich.

Použitie u detí vo veku < 3 roky sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

#### Dávka u pacientov s ťažkými formami psoriasis vulgaris a psoriatickej artritídy:

Odporúča sa, aby sa jeden týždeň pred začiatkom liečby podala parenterálne skúšobná dávka 5 – 10 mg kvôli detekcii idiosynkratických nežiaducich účinkov u pacienta.

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu jedenkrát týždenne, podaná subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne.

Dávka sa môže postupne zvyšovať, ale vo všeobecnosti sa nemá prekročiť týždenná dávka 25 mg metotrexátu. Zvýšenie dávky, prevyšujúce 20 mg týždenne môže byť spájané s výrazným zvýšením toxicity, obzvlášť s útlmom kostnej drene.

Odpoveď na liečbu možno vo všeobecnosti očakávať po približne 2 – 6 týždňoch. Akonáhle bol dosiahnutý terapeutický účinok, dávka sa má postupne znížiť na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku.

Ak je to potrebné, dávka sa má zvýšiť, ale vo všeobecnosti sa nesmie prekročiť maximálna odporúčaná týždenná dávka 25 mg. V niektorých výnimočných prípadoch môže byť podanie vyššej dávky klinicky opodstatnené, avšak nesmie prekročiť maximálnu týždennú dávku 30 mg metotrexátu, pretože jeho toxicita sa výrazne zvyšuje.

#### Porucha funkcie obličiek a porucha funkcie pečene

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchami funkcie obličiek.

Dávka sa má upraviť nasledovne:

% dávky, ktorá sa má podať

Klírens kreatinínu (ml/min)

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| > 50    | 100 % dávky                 |
| 20 – 50 | 50 % dávky                  |
| < 20    | metotrexát sa nesmie použiť |

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml sa má s veľkou opatrnosťou, ak vôbec, podávať pacientom so závažným ochorením pečene v súčasnosti alebo v anamnéze, najmä ak je spôsobené alkoholom. Ak sú hodnoty bilirubínu > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotrexát je kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### Starší pacienti

V dôsledku zníženej funkcie pečene a obličiek, ako aj nižších zásob folátov, ktoré sa objavujú vo vyššom veku, má sa u starších pacientov zvážiť zníženie dávky.

#### Použitie u pacientov s tretím distribučným priestorom (pleurálne efúzie, ascites):

U pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor, sa môže polčas metotrexátu predĺžiť štvornásobne 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).

#### Použitie u pacientov s „tretím distribučným priestorom“ (pleurálny výpotok, ascites):

Keďže biologický polčas metotrexátu sa môže predĺžiť až na štvornásobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorých dávkovanie je obmedzené kvôli akumulácii tekutín v „treťom distribučnom priestore“, môže sa požadovať prerušenie podávania metotrexátu. (pozri časť 5.2 a 4.4).

#### Dĺžka a spôsob podávania

Liek je len na jednorazové použitie.

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml injekčný roztok sa môže podávať intramuskulárne, intravenózne, alebo subkutánne (u detí a dospievajúcich len subkutánne alebo intramuskulárne). U dospelých má byť intravenózne podanie vo forme bolusovej injekcie.

Prosím pozrite si časť 6.6.

O celkovej dĺžke liečby rozhodne lekár.

Roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať.

Smú sa použiť len číre roztoky prakticky bez prítomnosti častíc.

Musí sa zabrániť akémukoľvek kontaktu metotrexátu s kožou a sliznicami! V prípade kontaminácie sa musia postihnuté miesta okamžite opláchnuť dostatočným množstvom vody! Pozri časť 6.6.

Liečba Methotrexatom Sandoz 20 mg/ml predstavuje dlhodobú liečbu reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, ťažkej formy psoriasis vulgaris a psoriatickej artritídy.

#### Reumatoidná artritída

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa odpoveď na liečbu môže očakávať po 4 – 8 týždňoch.

Príznaky sa môžu po prerušení liečby vrátiť.

#### Ťažké formy psoriasis vulgaris a psoriatickej artritídy

Odpoveď na liečbu možno zvyčajne očakávať po 2 – 6 týždňoch. V závislosti od klinického obrazu a zmien laboratórnych parametrov sa v liečbe pokračuje alebo sa ukončí.

#### Poznámka:

Pri zmene z perorálneho 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**

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml je kontraindikovaný pri:

- precitlivenosti na metotrexát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažnej poruche funkcie pečene, keď sérový bilirubín je  $> 5 \text{ mg/dl}$  ( $85.5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) (pozri časť 4.2),
- nadmernom požívaní alkoholu,
- závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 20 \text{ ml/min.}$ ), alebo hodnoty sérového kreatinínu nad  $2 \text{ mg/dl}$  (pozri tiež časť 4.2 a 4.4)
- už existujúcich krvných dyskráziách, ako je hypoplázia kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia alebo výrazná anémia,
- imunodeficiencii,
- závažnej, akútnej alebo chronickej infekcii, ako je tuberkulóza a HIV,
- stomatitíde, vredoch ústnej dutiny a známom aktívnom gastrointestinálnom vredovom ochorení,
- gravidite a laktácii (pozri časť 4.6),
- súbežnom očkovaní živými vakcínami.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti musia byť jasne poučení o tom, že sa Methotrexat Sandoz 20 mg/ml musí podávať **raz za týždeň**, a nie každý deň. Nesprávne užívanie metotrexátu môže viesť k závažným vedľajším účinkom, vrátane potenciálne smrteľných. Zdravotnícky personál a pacienti majú byť jasne poučení.

Najmä u starších pacientov boli pri **náhodnom každodennom podávaní** týždennej dávky hlásené úmrtia.

Z dôvodu potenciálne toxického účinku na pečeň sa počas liečby metotrexátom nemajú podávať ďalšie hepatotoxické lieky, *pokiaľ to nie je zjavne nevyhnutné*, a má sa vyhnúť konzumácii alkoholu alebo ho výrazne obmedziť (pozri časť 4.5).

##### **Funkcia obličiek**

Ak sú prítomné rizikové faktory, ako je – i keď iba hraničné – porucha funkcie obličiek, potom sa neodporúča súbežné podávanie nesteroidných antiflogistík (možnosť zvýšenia toxicity).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže liečba metotrexátom uskutočniť iba so zvýšenou opatrnosťou a pri nižších dávkach, a to kvôli spomalenej eliminácii metotrexátu (pozri časť 4.2).

Keďže sa metotrexát vylučuje predovšetkým renálnou cestou, možno pri poruche funkcie obličiek očakávať zvýšené koncentrácie, ktoré môžu viesť k závažným nežiaducim reakciám, ako je poškodenie funkcie obličiek až zlyhanie obličiek. V súvislosti s podávaním nesteroidných protizápalových liekov boli hlásené závažné nežiaduce účinky, vrátane úmrtia.

Počas liečby metotrexátom môže dôjsť k exacerbácii porúch renálnych funkcií so zvýšením istých laboratórnych hodnôt (kreatinín, močovina a kyselina močová v sére).

##### **Gastrointestinálna toxicita**

Stavy vedúce k dehydratácii (vracanie, hnačka, stomatitída) môžu toxicitu metotrexátu taktiež zosilniť a to v dôsledku zvýšených hladín látky. V týchto prípadoch sa musí podávanie metotrexátu prerušiť do vymiznutia príznakov.

##### **Metotrexát a pleurálny výpotok/ascites**

U pacientov s patologickou akumuláciou tekutín v telesných dutinách („tretí priestor“), ako je ascites alebo pleurálny výpotok, je plazmatický eliminačný polčas metotrexátu predĺžený, čo vedie k neočakávanej toxicite.

Pleurálny výpotok a ascites sa musia pred začatím liečby metotrexátom odsať.

Zvýšená opatrnosť je všeobecne nutná u pacientov s diabetom mellitus závislým na inzulíne aj u pacientov s poruchou funkcie pľúc.

##### **Infekcie alebo imunologické ochorenia**

S ohľadom na možné účinky na imunitný systém môže metotrexát falzifikovať výsledky vakcinácií a testov (imunologické procedúry zaznamenávajúce imunitné reakcie).

Vakcinácii živými vakcínami u pacientov liečených metotrexátom je preto nutné sa vyhnúť. U pacientov liečených metotrexátom existujú hlásenia o diseminovanej infekcii kravskými kiahňami po očkovaní proti pravým kiahňam.

Metotrexát indukoval reaktiváciu infekcie vírusom hepatitídy B alebo zhoršenie infekcie vírusom hepatitídy C, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami. Po vysadení metotrexátu sa objavilo niekoľko prípadov reaktivácie hepatitídy B. K vyhodnoteniu klinicky už existujúceho ochorenia pečene u pacientov s predchádzajúcou infekciou vírusom hepatitídy B alebo C sa musia vykonať klinické a laboratórne testy. Výsledkom môže byť, že liečba metotrexátom nebude pre niektorých pacientov vhodná.

Okrem toho, ak má pacient inaktívnu, chronickú infekciu, ako je herpes zoster alebo tuberkulóza, je s ohľadom na jej možnú reaktiváciu potrebná zvýšená opatrnosť.

Počas liečby metotrexátom sa môže objaviť oportúnna infekcia, vrátane pneumónie vyvolanej *Pneumocystis carinii*, ktorá môže byť smrteľná.

### **Toxické účinky na pľúca**

Pľúcne komplikácie, pleurálny výpotok, alveolitída alebo pneumonitída s príznakmi ako je celková nevoľnosť, suchý, dráždivý kašeľ, dýchavičnosť až dýchavičnosť v pokoji, kašeľ, bolesť na hrudi, horúčka, hypoxémia a infiltráty v röntgenovom vyšetrení hrudníku objavujúce sa počas liečby metotrexátom môžu byť známkami prípadne nebezpečného poškodenia s možnými smrteľnými následkami.

Kedykoľvek počas liečby sa môžu akútne objaviť pľúcne ochorenia vyvolané metotrexátom, ako je pneumonitída, ktoré nie sú vždy úplne reverzibilné, pričom boli hlásené už pri všetkých dávkach (vrátane nízkych dávok 7,5 mg/týždeň).

Pri podozrení na tieto komplikácie sa liečba metotrexátom musí ihneď vysadiť, pričom je nevyhnutné odlíšenie od infekcií (vrátane pneumónie).

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.

### **Toxické účinky na kožu**

Objavili sa závažné, príležitostne smrteľné alergické kožné reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm).

Pri liečbe metotrexátom sa môže znovu objaviť dermatitída vyvolaná ožarovaním a spálenie kože od slnka („recall“ reakcia). Počas UV ožarovania a súbežného podávania metotrexátu sa môžu zhoršiť psoriatické lézie.

U pacientov liečených nízkymi dávkami metotrexátu sa môžu objaviť príležitostne malígne lymfómy, ktoré v niektorých prípadoch po vysadení liečby metotrexátom ustúpili. Ak lymfómy spontánne neustúpia, je potrebné začať cytotoxickú liečbu. V súčasnej štúdii nebolo možné zvýšenú incidenciu lymfómov pri liečbe metotrexátom zistiť.

Intravenózne podávanie metotrexátu môže viesť k akútnej encefalitíde (zápal mozgu) a akútnej encefalopatii (abnormálne zmeny na mozgu) so smrteľnými následkami.

### ***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.

### **Použitie u starších osôb**

Najmä u starších pacientov boli pri náhodnom každodennom podávaní týždennej dávky hlásené smrteľné následky. Ďalej, najmä starší pacienti musia byť v krátkych intervaloch vyšetrovaní na skoré prejavy toxicity. Dávku metotrexátu je potrebné upraviť kvôli vyššiemu veku a zníženej funkcii pečene a obličiek (pozri časť 4.2).

### **Pediatrická populácia**

U detí a dospievajúcich môže metotrexát nasadiť a monitorovať iba špecialista s dostatočnými skúsenosťami s diagnostikou a liečbou danej existujúcej poruchy.

### **Fertilita a reprodukcia**

#### **Fertilita:**

Bolo hlásené, že metotrexát počas liečby a krátko po nej u ľudí spôsobuje oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu u ľudí trvajúce počas obdobia jeho podávania a krátko po jeho ukončení a spôsobuje zhoršenie plodnosti, čím ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu počas obdobia jeho podávania- tieto účinky sa zdajú byť po prerušení liečby reverzibilné.

Teratogenita – reprodukčné riziko

Metotrexát navyše u ľudí spôsobuje embryotoxicitu, potrat a poruchy u plodov. Preto sa s pacientkami a pacientmi v plodnom veku musia prediskutovať možné rizika účinkov na reprodukciu (pozri časť 4.6). Pred použitím Methotrexatu Sandoz 20 mg/ml musí byť u pacientky potvrdená absencia tehotenstva. Ak liečbu podstupujú ženy vo veku pohlavnej zrelosti, počas liečby a aspoň šesť mesiacov po nej sa musí pristúpiť k účinnej antikoncepcii.

Pre poradenstvo v oblasti antikoncepcie pre mužov pozri časť 4.6.

#### **Odporúčané vyšetrenia a bezpečnostné opatrenia:**

Pacienti musia byť počas liečby metotrexátom starostlivo sledovaní, aby bolo možné rýchlo zachytiť príznaky toxicity.

#### **Pred začatím liečby:**

- kompletne vyšetrenie krvného obrazu s rozborom krviniek a krvných doštičiek
- pečeňové enzýmy (ALT, AST), bilirubín
- albumín v sére
- v prípade potreby röntgenové vyšetrenie hrudníka
- vyšetrenia činnosti obličiek (v prípade potreby s klírensom kreatinínu)
- sérológia hepatitídy (A, B, C)
- v prípade potreby, sa má vylúčiť tuberkulóza

**Počas liečby** (raz týždenne počas prvých dvoch týždňov, potom každé dva týždne počas ďalšieho mesiaca, následne v závislosti od počtu leukocytov a stability pacienta najmenej raz mesačne počas ďalších 6 mesiacov a potom najmenej každé tri mesiace):

Pri zvyšovaní dávky alebo pri zvýšených hladinách látky (napr. v dôsledku dehydratácie, zvýšenej toxicity metotrexátu) sa má tiež zvážiť častejšia frekvencia sledovania.

1. Vyšetrenie ústnej dutiny a hrdla kvôli zmenám na sliznici
2. Kompletne vyšetrenie krvného obrazu s rozborom krviniek a trombocytov.
3. Kontrola pečeňových funkcií:

Liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť, ak existujú pretrvávajúce alebo významné abnormality vo funkčných testoch pečene, iných neinvazívnych vyšetreniach fibrózy pečene alebo biopsiách pečene.

U pacientov bolo hlásené dočasné zvýšenie transamináz na dvojnásobok alebo trojnásobok hornej hranice normy s frekvenciou 13 – 20 %. Pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo zníženie sérového albumínu môže naznačovať závažnú hepatotoxicitu. V prípade pretrvávajúceho zvýšenia pečeňových enzýmov sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Histologickým zmenám, fibróze a zriedkavejšie cirhóze pečene nemusia predchádzať abnormálne pečeňové testy. Pri cirhóze existujú prípady, keď sú transaminázy normálne. Preto sa okrem funkčných pečeňových testov 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 nadmerná predchádzajúca konzumácia alkoholu, pretrvávajúce zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, anamnéza ochorenia pečene, rodinná anamnéza dedičných porúch pečene, diabetes mellitus, obezita a predchádzajúci kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami a predĺžená liečba metotrexátom.

Počas liečby metotrexátom sa nemajú podávať ďalšie hepatotoxické lieky, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov, ktorí súbežne užívajú iné hepatotoxické lieky, je potrebné dôkladnejšie monitorovať pečeňové enzýmy.

U pacientov s inzulín-dependentným diabetes mellitus je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože počas liečby metotrexátom sa v ojedinelých prípadoch vyvinula cirhóza pečene bez akéhokoľvek zvýšenia transamináz.

4. Sledovanie renálnych funkcií/hodnôt kreatinínu v sére  
Ak je sérový kreatinín zvýšený, je nutné znížiť dávku. Pri hodnotách sérového kreatinínu nad 2 mg/dl sa liečba metotrexátom nesmie vykonávať.

V prípade hraničných renálnych funkcií (napr. pri vyššom veku) sa sledovanie musí vykonávať častejšie (starostlivejšie). To platí najmä ak sa podávajú ďalšie lieky, ktoré zhoršujú vylučovanie metotrexátu, vyvolávajú nefrotoxicitu (napr. nesteroidné protizápalové lieky) alebo môžu potenciálne viesť k poruchám krvotvorby.

5. Otázky na pacienta s ohľadom na možné pľúcne dysfunkcie, v prípade potreby test pľúcnych funkcií.

### **Poznámky**

Z dôvodu rizika závažných alebo dokonca fatálnych toxických reakcií musí byť pacient riadne informovaný lekárom o rizikách (vrátane skorých prejavov a príznakov toxicity) a odporúčaných bezpečnostných opatreniach. Musia byť informovaní o nevyhnutnosti kontaktovať lekára okamžite, ako sa objavia príznaky intoxikácie, ako aj o následnom nevyhnutnom monitorovaní príznakov intoxikácie (vrátane pravidelných laboratórnych vyšetrení).

Dávky prekračujúce 20 mg/týždeň sa však môžu spájať s výrazným nárastom toxicity, najmä so supresiou kostnej drene.

### **Špeciálne poznámky**

Treba sa vyhnúť kontaktu metotrexátu s kožou a sliznicami. V prípade kontaminácie treba postihnuté časti opláchnuť veľkým množstvom vody.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke a t.j. v podstate zanedbateľné

množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

V experimentoch so zvieratami spôsobili nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny salicylovej zníženie tubulárnej sekrécie metotrexátu a následkom toho zvýšenie jeho toxických účinkov. V klinických štúdiách, v ktorých sa podávali NSAID a kyselina salicylová ako súbežná liečba u pacientov s reumatoidnou artritídou, sa však zvýšenie vedľajších reakcií nepozorovalo. Liečba reumatoidnej artritídy týmito liekmi môže pokračovať počas liečby metotrexátom nízkymi dávkami, no len pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Súbežné podávanie inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol) môže viesť ku spomaleniu alebo inhibícii renálnej eliminácie metotrexátu a môže mať za následok zvýšené plazmatické hladiny metotrexátu s klinickými prejavmi a príznakmi toxicity metotrexátu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť.

Pravdepodobnosť prejavov hepatotoxických účinkov metotrexátu zvyšuje pravidelné požívanie alkoholu a podávanie ďalších hepatotoxických liekov.

Pacienti užívajúci potenciálne hepatotoxické lieky počas liečby metotrexátom (napr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazín a retinoidy) majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu možnej zvýšenej hepatotoxicity. Počas liečby Methotrexatom Sandoz 20 mg/ml je potrebné sa vyhnúť požívaniu alkoholu.

Salicyláty, fenylobutazón, fenytoín, barbituráty, trankvilizéry, perorálne kontraceptíva, tetracyklíny, deriváty amidopyrínu, sulfónamidy a kyselina p-aminobenzoová vytláčajú metotrexát z väzby na sérový albumín, a preto zvyšujú biologickú dostupnosť (nepriame zvýšenie dávky).

Probenecid a slabé organické kyseliny môžu tiež znižovať tubulárnu sekréciu metotrexátu, a preto tiež spôsobujú nepriame zvýšenie dávky.

Antibiotiká, ako sú penicilíny, glykopeptidy, sulfónamidy a cefalotín, môžu v jednotlivých prípadoch znižovať renálny klírens metotrexátu, takže sa môžu prejaviť zvýšené sérové koncentrácie metotrexátu so súbežnou hematologickou a gastrointestinálnou toxicitou.

Tubulárna renálna sekrécia je znížená ciprofloxacínom. Podávanie metotrexátu s týmto liekom sa musí starostlivo sledovať.

Perorálne antibiotiká, ako sú tetracyklíny, chloramfenikol a neresorbovateľné širokospektrálne antibiotiká, môžu znižovať absorpciu metotrexátu alebo interferovať s enterohepatálnou cirkuláciou metotrexátu v dôsledku inhibície intestinálnej flóry alebo supresie bakteriálneho metabolizmu.

Počas liečby liekmi, ktoré môžu mať vedľajšie účinky postihujúce kostnú dreň (napr. sulfónamidy, trimetoprim/sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamín), sa musí zohľadniť riziko výrazného narušenia krvotvorby počas liečby metotrexátom.

Súbežné podávanie liekov, ktoré spôsobujú deficit folátov (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol), môže viesť k zvýšenej toxicite metotrexátu. Osobitná pozornosť je preto nutná u pacientov s existujúcim deficitom kyseliny listovej.

Na druhej strane, súbežné podávanie liekov obsahujúcich kyselinu folínovú alebo vitamínov, ktoré obsahujú kyselinu listovú alebo jej deriváty, môže znižovať účinnosť metotrexátu.

Pri súbežnom podávaní Methotrexatu Sandoz 20 mg/ml s inými antireumatikami (napr. zlúčeniny zlata, penicilamín, hydroxychlorochín, sulfasalazín, azatioprin, cyklosporín) sa obvykle neočakáva nárast toxických účinkov metotrexátu.

Kombinácia metotrexátu a sulfasalazínu môže zvýšiť účinnosť metotrexátu, avšak súčasne vyvolať viac nežiaducich účinkov spôsobených inhibíciou syntézy kyseliny listovej sulfasalazínom. Takéto nežiaduce účinky sa však pozorovali iba u jednotlivých pacientov v niekoľkých štúdiách.

Metotrexát môže znižovať klírens teofylínu. Preto sa pri súbežnom podávaní s metotrexátom majú monitorovať hladiny teofylínu v krvi.

Počas liečby metotrexátom sa treba vyhnúť nadmernému požívaniu nápojov obsahujúcich kofeín alebo teofylín (káva, nápoje s obsahom kofeínu, čierny čaj), pretože sa môže znížiť účinnosť metotrexátu v dôsledku možných interakcií medzi metotrexátom a metylxantínmi na adenozinových receptoroch.

Keď sa metotrexát kombinuje s leflunomidom, môže sa zvýšiť riziko pancytopenie. Metotrexát vedie k zvýšeniu plazmatickým koncentráciám merkaptopurínov. Preto si ich kombinácia môže vyžadovať úpravu dávkovania.

Používanie oxidu dusného predstavuje možné riziko účinku metotrexátu na folát, ktorý vyvoláva zvýšenú toxicitu, ako napr. závažná nepredvídateľná myelosupresia a stomatitída. Hoci je tento účinok možné znížiť podaním folinátu vápenatého, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu **oxidu dusného a metotrexátu**.

Počas liečby metotrexátom sa nesmie vykonávať očkovanie živými vakcínami (pozri časti 4.3 a 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Je potrebné si uvedomiť farmakokinetické interakcie medzi metotrexátom, antikonvulzívnymi liekmi (znížené hladiny metotrexátu v krvi) a 5-fluóruracilom (zvýšený  $t_{1/2}$  5-fluóruracilu).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml je kontraindikovaný počas gravidity pri 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.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu metotrexátu, najmä počas prvého trimestra (pozri časť 5.3). Metotrexát sa ukázal ako teratogénny u ľudí; hlásili sa prípady úmrtia plodu a/alebo kongenitálne abnormality. Expozícia obmedzeného počtu gravidných žien (42) mala za následok zvýšenú incidenciu (1:14) malformácií (kraniofaciálnych, kardiovaskulárnych, centrálnej nervovej sústavy a končatín).

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

- Spontánne prerušenia tehotenstva boli hlásené v 42,5 % prípadov tehotných žien, ktoré boli vystavené nízкодávkovej 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 nízкодávkovej 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.

Nie sú k dispozícii dostatočujúce údaje o expozícii metotrexátom počas tehotenstva dávkou väčšou ako 30 mg/týždeň, očakáva sa však vyšší výskyt spontánných prerušení tehotenstva a vrodených malformácií.

Keď bola liečba metotrexátom ukončená pred otehotnením, boli hlásené normálne gravidity. U žien v plodnom veku sa pred začiatkom liečby musí s istotou vylúčiť akákoľvek existujúca gravidita použitím vhodných metód, napr. tehotenským testom.

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženy nesmú otehotnieť počas liečby metotrexátom a pacienti v sexuálne zrelom veku (ženy aj muži) musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Methotrexatom Sandoz 20 mg/ml a minimálne 6 mesiacov po jej ukončení (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:

Nie je známe, či je metotrexát prítomný v semene. V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že metotrexát je genotoxický, takže riziko genotoxických účinkov na bunky spermií sa nemôže úplne vylúčiť. Obmedzené klinické dôkazy nenaznačujú zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca nízkou dávkou metotrexátu (menej ako 30 mg/týždeň). Pri vyšších dávkach nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odhad rizík malformácií alebo potratov po expozícii rodičov. Ako preventívne opatrenia sa odporúča sexuálne aktívnym mužským pacientom alebo ich partnerkám používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby mužského pacienta a po dobu najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby metotrexátom. Muži by nemali darovať spermie počas liečby alebo po dobu 6 mesiacov po jej skončení.

#### Dojčenie

Metotrexát prestupuje do materského mlieka a môže vyvolať toxicitu u dojčených detí, liečba je počas obdobia laktácie kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak je počas obdobia laktácie nevyhnutné metotrexát použiť, dojčenie sa musí pred začiatkom liečby ukončiť.

#### Fertilita

Metotrexát ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu a môže znižovať plodnosť. U ľudí boli hlásené prípady oligospermie, menštruačnej dysfunkcie a amenorey. Tieto účinky sa vo väčšine prípadov zdajú byť po ukončení liečby reverzibilné.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Keďže počas liečby metotrexátom sa môžu objaviť nežiaduce účinky postihujúce centrálny nervový systém, ako je únava a vertigo, schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť v ojedinelých prípadoch zhoršená (pozri časť 4.8). Vo zvýšenej miere to platí v súvislosti s alkoholom.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Výskyt a závažnosť nežiaducich účinkov závisí od úrovne dávkovania a frekvencie podávania Methotrexatu Sandoz 20 mg/ml. Akokoľvek, závažné nežiaduce reakcie sa však môžu vyskytnúť už pri nižších dávkach, čo si vyžaduje, aby lekár v pravidelných krátkych intervaloch monitoroval pacientov.

Väčšina nežiaducich účinkov je reverzibilných, ak sa včas zistia. Keď sa vyskytnú takéto nežiaduce reakcie, má sa znížiť dávkovanie alebo sa má liečba prerušiť a majú sa zohľadniť primerané protipatrenia (pozri časť 4.9). Liečba metotrexátom sa môže opätovne začať len s opatrnosťou pri dôkladnom zhodnotení nutnosti liečby a so zvýšenou opatrnosťou kvôli možnému opätovnému výskytu toxicity.

Frekvencie v tejto tabuľke sú definované pomocou použitia nasledovnej konvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Ďalšie detaily sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Môžu sa vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky:

|                                                                                        | Veľmi časté | Časté                                   | Menej časté                                       | Zriedkavé                       | Veľmi zriedkavé                                                                     | Neznáme                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                                               |             |                                         | herpes zoster                                     | sepsa                           | herpes simplex, hepatitída                                                          | oportúnne infekcie (v niektorých prípadoch môžu byť fatálne), letálna sepsa, histoplazmóza a Cryptococcus mycosis nokardióza, diseminovaný herpes simplex, infekcie spôsobené cytomegalovírusom, vrátane pneumónie, reaktivácia infekcie vírusom hepatitídy B a zhoršenie infekcie vírusom hepatitídy C. |
| <b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b> |             |                                         | jednotlivé prípady lymfómu <sup>1</sup>           |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                                             |             | leukocytopénia, trombocytopénia, anémia | pancytopénia, agranulocytóza, poruchy krvotvorby. | megaloblastická anémia          | závažné formy útlmu kostnej drene, aplastická anémia, lymfoproliferatívne ochorenia | lymfadenopatia, eozinofília a neutropénia <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                                                      |             |                                         | závažné alergické reakcie až anafylaktický šok    |                                 | hypogamaglobulinémia                                                                | imunosupresia, horúčka <sup>3</sup> , alergická vaskulitída                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                                                    |             |                                         | diabetes mellitus                                 |                                 |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Psychické poruchy</b>                                                               |             |                                         | depresia                                          | výkyvy nálad, prechodné poruchy |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                        | Veľmi časté                                                                                                           | Časté                                                                                                | Menej časté                                                                                                 | Zriedkavé                                                                                      | Veľmi zriedkavé                                                                                                                       | Neznáme                        |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                        |                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                             | vnímania                                                                                       |                                                                                                                                       |                                |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       |                                                                                                                       | bolesť hlavy, únava, ospalosť, parestézia                                                            | hemiparéza, vertigo, zmätenosť, záchvaty kŕčov, leukoencefalopatia/encefalopatia (pri parenterálnom podaní) | Paréza, poruchy reči vrátane dyzartrie a afázie                                                | bolesť, myasténia v končatinách, zmeny vnímania chuti (kovová pachuť), akútna aseptická meningitída, meningizmus (paralýza, vracanie) |                                |
| <b>Poruchy oka</b>                                     |                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                             | závažné poruchy videnia (rozmazané alebo zahmlené videnie), závažná dyzopia neznámej etiológie | Konjunktivitída, <u>parestézia/hypestézia</u>                                                                                         |                                |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |                                                                                                                       |                                                                                                      |                                                                                                             | hypotenzia                                                                                     | perikarditída, perikardiálna efúzia, perikardiálna tamponáda                                                                          |                                |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |                                                                                                                       |                                                                                                      | vaskulitída (ako závažný symptóm toxicity)                                                                  | tromboembolické príhody <sup>4</sup>                                                           |                                                                                                                                       |                                |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |                                                                                                                       | pľúcne komplikácie v dôsledku intersticiálnej alveolitídy/pneumonitídy spojené s úmrtím <sup>5</sup> | pľúcna fibróza, pleurálny výpotok                                                                           | faryngitída, respiračný arest                                                                  | pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis carinii</i> chronická obštrukčná choroba pľúc. bronchiálna astma                                   | alveolárne krvácanie v pľúcach |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu<sup>6</sup></b> | strata chuti do jedla, nauzea, vracanie, bolesť brucha, zápal a ulcerácie sliznice ústnej dutiny a hrdla <sup>7</sup> | hnačka <sup>7</sup>                                                                                  | gastrointestinálne vredy a krvácanie, pankreatitída                                                         | enteritída, meléna gingivitída                                                                 | hemateméza                                                                                                                            | Neinfekčná peritonitída        |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                 | zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (ALT, AST, alkalická fosfatáza a                                                   |                                                                                                      | rozvoj stukovatena pečene, fibróza a cirhóza <sup>8</sup> , pokles sérového albumínu.                       | akútna hepatitída a hepatotoxicita                                                             | akútna nekróza pečene,                                                                                                                | insuficiencia pečene           |

|                                                                   | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>              | <b>Menej časté</b>                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Zriedkavé</b>                                                                                                            | <b>Veľmi zriedkavé</b>                                                                      | <b>Neznáme</b>                                                              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | bilirubín).        |                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                             |                                                                                             |                                                                             |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                    | exantém, erytém, svrbenie | žihľavka, fotosenzibilita, zvýšená pigmentácia kože, vypadávanie vlasov, nodulóza, bolestivé lézie psoriatických plakov, závažné toxické reakcie: herpetiformný exantém kože, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm). | zvýšenie pigmentových zmien nechtov, onycholýza, akné, petechia, ekchymóza, multiformný erytém, kožné erytematózne erupcie. | akútna paronychia, furunkulóza, teleangiektáza                                              | Zhoršené hojenie rán, exfoliácia kože/exfoliatívna dermatitída              |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                    |                           | artralgia, myalgia, osteoporóza                                                                                                                                                                                                                             | únavové fraktúry                                                                                                            |                                                                                             | osteonekróza čeľuste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach) |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                    |                           | zápal a ulcerácia močového mechúra (pravdepodobne s hematuriou), dyzúria.                                                                                                                                                                                   | azotemia                                                                                                                    | proteinúria                                                                                 |                                                                             |
| <b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období</b>   |                    |                           | fetálne malformácie                                                                                                                                                                                                                                         | potrat                                                                                                                      | smrť plodu                                                                                  |                                                                             |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |                    |                           | zápal a ulcerácia vagíny                                                                                                                                                                                                                                    | oligospermia, poruchy menštruácie, ktoré však na konci liečby ustúpia                                                       | narušená ovogenéza, spermatogenéza, znížené libido, impotencia, vaginálny výtok, neplodnosť |                                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |                    |                           | po intramuskulárnom podaní metotrexátu sa môžu vyskytnúť                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                             | horúčka <sup>9</sup>                                                                        | nekróza v mieste vpichu, edém                                               |

|  | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b>                                                                                                                              | <b>Zriedkavé</b> | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b> |
|--|--------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|----------------|
|  |                    |              | v mieste podania injekcie lokálne nežiaduce reakcie (pocit pálenia) alebo poškodenie (tvorba sterilných abscesov, deštrukcia tukového tkaniva). |                  |                        |                |

<sup>1</sup> v mnohých prípadoch ustúpil po prerušení liečby metotrexátom

<sup>2</sup> Prvé prejavy týchto život ohrozujúcich komplikácií môžu byť: horúčka, bolesť v hrdle, vredovatenie na ústnej sliznici, príznaky podobné chrípke, silný pocit vyčerpanosti, krvácanie z nosa a kožné krvácanie, Použitie metotrexátu má byť okamžite prerušené pri signifikantnom znížení počtu krvných buniek

<sup>3</sup> vyžaduje sa objasnenie bakteriálnej alebo mykotickej septikémie!

<sup>4</sup> vrátane arteriálnej a cerebrálnej trombózy, tromboflebitídy, hĺbkovej žilovej trombózy, trombózy retinálnych žíl, embólie pľúc.

<sup>5</sup> nezávislé od dávky a trvania liečby metotrexátom.

<sup>6</sup> Ak sa vyskytne hnačka alebo ulcerácia v ústnej a faryngálnej oblasti, môže byť potrebné prerušenie liečby z dôvodu rizika gastrointestinálnej perforácie alebo hemoragickej enteritídy.

<sup>7</sup> najmä počas prvých 24 – 48 hodín po podaní Methotrexatu Sandoz.

<sup>8</sup> napriek častému monitorovaniu a normálnym hodnotám pečeňových enzýmov sa vyskytuje často

<sup>9</sup> Subkutánne podanie metotrexátu ukázalo dobrú lokálnu znášanlivosť. Doposiaľ sa pozorovali iba mierne kožné reakcie a ich počet sa počas liečby znižuje.

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

Lymfón/lymfoproliferatívne ochorenia: boli hlásené individuálne prípady lymfómu a lymfoproliferatívnych ochorení, ku ktorým došlo v mnohých prípadoch následkom ukončenia liečby metotrexátom.

Nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované zvyčajne pri vyšších dávkach metotrexátu v onkológii zahŕňajú:

*Menej časté:* závažná nefropatia, zlyhanie obličiek

*Veľmi zriedkavé:* nezvyčajné pocity v lebke, prechodná slepota/strata zraku

#### 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**

### a) Príznaky predávkovania

Skúsenosti po uvedení lieku na trh ukázali, že k predávkovaniu metotrexátom zvyčajne dochádzalo po perorálnom podávaní, ale tiež aj po intravenóznom alebo intramuskulárnom podaní. V hláseniach týkajúcich sa perorálneho predávkovania bola omylom každý deň užívaná týždenná dávka (ako celková dávka alebo rozdelená do niekoľkých jednotlivých dávok). Príznaky po perorálnom predávkovaní postihujú predovšetkým hematopoetický a gastrointestinálny systém.

Príznaky zahŕňajú leukocytopéniu, trombocytopéniu, anémiu, pancytopéniu, neutropéniu, útlm kostnej drene, mukozitídu, stomatitídu, perorálnu ulceráciu, nauzeu, vracanie, gastrointestinálne vredy a gastrointestinálne krvácanie. U niektorých pacientov sa neprejavujú žiadne znaky predávkovania.

Existujú hlásenia o úmrtiach ako dôsledok predávkovania. V týchto prípadoch bola tiež hlásená sepsa, septický šok, zlyhanie obličiek a aplastická anémia.

#### b) Liečba predávkovania

Špecifické antidotum na neutralizáciu toxických nežiaducich účinkov metotrexátu je kalciumfolinát.

Ak leukocyty klesnú pri nízkych dávkach metotrexátu, možno podať napr. čo najskôr intravenózne alebo intramuskulárne 6 až 12 mg kalciumfolinátu, nasleduje niekoľko rovnakých dávok (najmenej 4) v 3- až 6-hodinových intervaloch.

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

U pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, psoriatickou artritídou alebo psoriasis vulgaris, môže podanie kyseliny listovej alebo folínovej znížiť toxicitu metotrexátu (gastrointestinálne symptómy, zápal ústnej dutiny, vypadávanie vlasov a zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov), pozri časť 4.5. Pred použitím prípravkov s obsahom kyseliny listovej sa odporúča monitorovanie hladín vitamínu B<sub>12</sub>, pretože kyselina listová môže maskovať existujúci deficit vitamínu B<sub>12</sub>, najmä u dospelých pacientov starších ako 50 rokov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká a imunomodulátory; Imunosupresíva, Iné imunosupresíva.

ATC kód: L04AX03.

Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, ktorý patrí do skupiny cytostatík známych ako antimetabolyty. Pôsobí kompetitívnou inhibíciou enzýmu dihydrofolátreduktázy, čím inhibuje syntézu DNA. Doteraz sa neobjasnilo, či je účinnosť metotrexátu pri liečbe psoriázy, psoriatickej artritídy a chronickej polyartritídy spôsobená protizápalovým alebo imunosupresívnym účinkom a v akom rozsahu k týmto účinkom prispieva metotrexátom navodené zvýšenie extracelulárnej koncentrácie adenozínu v zapálených miestach.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa metotrexát absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Ak sa podáva v nízkych dávkach (7,5 mg/m<sup>2</sup> až 80 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela), metotrexát má priemernú biologickú dostupnosť asi 70 %, hoci sú možné značné inter- a intraindividuálne rozdiely (25 – 100 %). Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 1 – 2 hodiny. Subkutánne, intravenózne a intramuskulárne podanie ukázalo podobnú biologickú dostupnosť. Približne 50 % metotrexátu sa viaže na bielkoviny v sére. Bezprostredne po distribúcii do tkanív v organizme sa vysoké koncentrácie polyglutamátov zistili najmä v pečeni, obličkách a slezine a môžu sa udržať niekoľko týždňov alebo mesiacov. Pri podávaní v malých množstvách prestupuje metotrexát do telesných tekutín v minimálnych množstvách. Po vysokých dávkach (300 mg/kg telesnej hmotnosti) sa v telesných tekutinách namerali koncentrácie v rozmedzí 4 a 7 µg/ml. Priemerný terminálny biologický polčas je v priemere 6 – 7 hodín a vyznačuje sa značným rozdielom (3 – 17 hodín). Polčas sa môže predĺžiť na štvornásobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor (pleurálny výpotok,

ascites). Asi 10 % podanej dávky metotrexátu sa metabolizuje v pečeni. Hlavným metabolitom je 7-hydroxymetotrexát.

Vylučovanie sa uskutočňuje prevažne v nezmenenej forme, predovšetkým glomerulárnou filtráciou a aktívnou sekréciou proximálnym kanálikom. Približne 5 – 20 % metotrexátu a 1 – 5 % 7-hydroxymetotrexátu sa vylučuje žľou. Existuje zjavné enterohepatálne spätné vstrebávanie. V prípade poškodenia funkcie obličiek je vylučovanie významne predĺžené. Nie je známe, či je narušená exkrécia u pacientov so zníženou funkciou pečene. U potkanov a opíc metotrexát prestupuje placentárnou bariérou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity na myšiach, potkanoch a psoch preukázali toxické účinky vo forme gastrointestinálnych lézií, myelosupresie a hepatotoxicity.

#### Mutagénny a karcinogénny potenciál

Dlhodobé štúdie na potkanoch, myšiach a škrečkoch nepreukázali žiadny dôkaz tumorogénneho potenciálu metotrexátu. Metotrexát indukuje *in vitro* aj *in vivo* mutácie génov a chromozómov. U ľudí existuje podozrenie na mutagénny účinok.

#### Reprodukčná toxikológia

Teratogénne účinky boli identifikované u štyroch druhov zvierat (potkany, myši, králiky, mačky). U opíc druhu *Rhesus* sa nevyskytli žiadne malformácie porovnateľné s tými, ktoré sa vyskytli u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný  
Hydroxid sodný na úpravu pH  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility s inými parenterálnymi liekmi, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
Liek sa musí použiť okamžite po otvorení. Pozri časť 6.6.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Pre podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku pozri časť 6.3.  
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Methotrexat Sandoz 20 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke je dostupný v naplnených injekčných striekačkách z bezfarebného skla (typ I podľa Ph. Eur.) s kapacitou objemu 1,25 ml (s naplneným objemom 0,375 ml; 0,5 ml; 0,625 ml; 0,75 ml a 0,875 ml) a s kapacitou objemu 2,25 ml (s naplneným objemom 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml) a s kapacitou objemu

3 ml (s naplneným objemom 1,5 ml) s hrotovým uzáverom z elastoméru a piestovou zátkou z elastoméru.

Každá papierová škatuľka obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s 0,375ml; 0,5ml; 0,625ml; 0,75ml; 0,875ml; 1ml; 1,125ml; 1,25ml; 1,375ml alebo 1,5ml injekčného roztoku, jednorazové injekčné ihly bez alebo s bezpečnostnou kanylou a tampóny napustené alkoholom.

Spoločné balenie obsahuje 4, 5, 6, 12 alebo 30 naplnených injekčných striekačiek (1 naplnená injekčná striekačka na papierovú škatuľku).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Spôsob zaobchádzania s liekom a jeho likvidácia musia byť v súlade s miestnymi požiadavkami na zaobchádzanie a likvidáciu iných cytotoxických liekov. Gravidné zdravotnícke pracovníčky nesmú manipulovať s Methotrexatom Sandoz 20 mg/ml a/alebo ho podávať.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Všetky nepoužitý lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami pre cytotoxické látky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0766/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. mája 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023