

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metoject 50 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

- 1 předplněná injekční stříkačka 0,15 ml obsahuje 7,5 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,20 ml obsahuje 10 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,25 ml obsahuje 12,5 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,30 ml obsahuje 15 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,35 ml obsahuje 17,5 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,40 ml obsahuje 20 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,45 ml obsahuje 22,5 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,50 ml obsahuje 25 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,55 ml obsahuje 27,5 mg methotrexátu.
- 1 předplněná injekční stříkačka 0,60 ml obsahuje 30 mg methotrexátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý, žlutohnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Metoject je určen pro léčbu

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Důležité upozornění týkající se dávkování přípravku Metoject (methotrexát)

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

Methotrexát smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají odborné znalosti ohledně používání methotrexátu a jsou si plně vědomi rizik léčby methotrexátem. Podání by měli zpravidla provádět zdravotničtí pracovníci. Pokud to klinická situace dovoluje, ošetřující lékař může ve vybraných případech svěřit subkutánní aplikaci pacientovi samotnému. Při samopodávání methotrexátu musí být pacienti poučeni a zaškoleni ve správné technice aplikace injekce. První aplikace injekce Metoject se musí provádět pod přímým lékařským dohledem. Metoject se podává v injekci subkutánně **jednou týdně**.

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

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

Dávkování u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou

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

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

Doporučená dávka je 10 – 15 mg/m² plochy tělesného povrchu (BSA)/**jednou týdně** a podává se formou subkutánní injekce. U případů vzdorujících léčbě lze týdenní dávku zvýšit až na 20 mg/m² plochy tělesného povrchu/**jednou týdně**. Pokud je však dávka zvýšená, je indikována zvýšená frekvence monitorování.

Při léčbě dětí/dospívajících by pacienti s JIA měli být vždy odesláni ke specialistovi na revmatologii.

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

Dávkování u pacientů s psoriasis vulgaris a psoriatickou artritidou

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

Dávkování u pacientů s Crohnovou nemocí

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

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

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

Není dostupný dostatek zkušeností s pediatrickou populací, který by umožnil doporučit Metoject k léčbě Crohnovy nemoci u této populace.

Maximální týdenní dávka

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Metoject by měl být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávku je třeba upravit následujícím způsobem:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Metoject nesmí být podáván

Viz bod 4.3.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Úplný seznam kontraindikací viz bod 4.3.

Podávání starším pacientům

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

Podávání pacientům s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotky, ascites)

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

Způsob podání

Léčivý přípravek je pouze k jednorázovému použití.

Metoject je podáván subkutánní cestou. Pokyny k subkutánnímu použití viz bod 6.6.

Celkovou délku léčby určí lékař.

Poznámka:

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

Suplementace kyselinou listovou může být zvážena podle současných léčebných doporučení.

4.3 Kontraindikace

Metoject je kontraindikován při

- hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- závažné poruše funkce jater (viz bod 4.2),
- abusu alkoholu,
- závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min., viz bod 4.2 a bod 4.4),
- aktivní krevní dyskrázii, jako je hypoplázie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie,
- závažných, akutních nebo chronických infekcích, jako je tuberkulóza, HIV nebo jiné syndromy imunodeficitu,
- vředech v ústní dutině a známé aktivní vředové chorobě žaludku a duodena,
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6),
- současném očkování živými vakcínami.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti musí být jasně informováni o tom, že Metoject musí být podáván **jednou týdně** a ne každý den. Pacienti léčení methotrexátem musí být řádně kontrolováni, aby mohly být příznaky možných toxických účinků nebo nežádoucích reakcí vyhodnoceny s minimálním zpožděním. Proto má být methotrexát podáván pouze lékařem nebo pod dohledem lékaře, který má znalosti a zkušenosti týkající se léčby antimetabolity. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nebo dokonce fatálních toxických reakcí by měl být pacient lékařem plně informován o možných rizicích a doporučených bezpečnostních opatřeních.

Doporučená vyšetření a bezpečnostní opatření

Před zahájením léčby methotrexátem nebo před jeho opětovným nasazením po přestávce

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

Během léčby

Výše uvedené testy musí být provedeny během prvních dvou týdnů každý týden, poté další měsíc každé dva týdny, následně v závislosti na počtu leukocytů a stabilitě pacienta nejméně jednou měsíčně po dobu dalších šesti měsíců a poté nejméně každé tři měsíce.

Také při zvýšení dávky má být zvážena zvýšená frekvence monitorování. Zejména starší pacienti mají být vyšetřováni na časně známky toxicity v krátkých intervalech.

1. Vyšetření dutiny ústní a krku s ohledem na změny sliznice
2. Kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a trombocyty. Útlum krvetvorby vyvolaný methotrexátem může nastat náhle a i při podávání zdánlivě bezpečných dávek. Každý výrazný pokles počtu leukocytů nebo trombocytů znamená okamžité vysazení léčivého přípravku a vhodnou podpůrnou léčbu. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili všechny příznaky a symptomy ukazující na infekci. Pacienty, kteří současně užívají hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je nutné pečlivě sledovat s ohledem na krevní obraz a trombocyty.
3. Jaterní testy: Léčba nemá být zahájena nebo má být přerušena, pokud jsou přítomny přetrvávající nebo signifikantní abnormality jaterních testů, abnormality zjištěné při jiných neinvazivních vyšetřeních jaterní fibrózy nebo při jaterních biopsiích.

U 13–20 % pacientů bylo hlášeno přechodné dvojnásobné až trojnásobné zvýšení hladiny aminotransferáz oproti horní hranici normálních hodnot. Přetrvávající zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo snížení hladiny sérového albuminu mohou ukazovat na závažnou hepatotoxicitu. V případech trvale zvýšených hodnot jaterních enzymů je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Histologickým změnám, fibróze a vzácněji jaterní cirhóze nemusí předcházet abnormální hodnoty jaterních testů. U cirhózy existují případy, kdy jsou hladiny aminotransferáz v normě. Proto je potřeba kromě jaterních testů zvážit i neinvazivní diagnostické metody k monitorování stavu jater. Jaterní biopsie má být zvážena individuálně s ohledem na komorbidity pacienta, anamnézu a rizika související s biopsií. Rizikové faktory pro hepatotoxicitu zahrnují nadměrnou předchozí konzumaci alkoholu, trvale zvýšené hladiny jaterních enzymů, jaterní onemocnění v anamnéze, rodinnou anamnézu dědičných jaterních onemocnění, diabetes mellitus, obezitu a předchozí užívání hepatotoxických léčivých přípravků nebo chemických látek a dlouhodobou léčbu methotrexátem.

Pokud to není naprosto nezbytné, nemají být během léčby methotrexátem podávány další hepatotoxické léčivé přípravky. Je třeba, aby se pacienti vyhnuli konzumaci alkoholu (viz body 4.3 a 4.5). U pacientů, kteří souběžně užívají jiné hepatotoxické léčivé přípravky, je třeba pečlivěji monitorovat hladiny jaterních enzymů.

U pacientů s inzulin-dependentním diabetem je třeba postupovat zvlášť opatrně, protože během léčby methotrexátem se v ojedinělých případech rozvinula jaterní cirhóza, aniž by došlo k jakémukoli zvýšení hladin aminotransferáz.

4. Funkce ledvin je nutné sledovat pomocí funkčních renálních testů a analýzy moči (viz body 4.2 a 4.3).
Protože methotrexát je vylučován hlavně ledvinami, lze v případě poruchy funkce ledvin očekávat zvýšené sérové koncentrace, které mohou vyvolat závažné nežádoucí účinky.
Při možném ohrožení funkce ledvin (např. u starších osob) by monitorování mělo probíhat častěji. To platí zejména v případě, kdy jsou léčivé přípravky podávány současně, což může ovlivnit eliminaci methotrexátu, vyvolat poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky) nebo může potenciálně vést k poruše krevetvorby. Toxicitu methotrexátu může také zvýšit dehydratace.
5. Posouzení respiračního systému: Je třeba hlídat příznaky zhoršení plicních funkcí, a pokud je to nezbytné, provést vyšetření funkce plic. Postižení plic vyžaduje rychlou diagnózu a vysazení methotrexátu. Plicní symptomy (obzvláště suchý, neproduktivní kašel) nebo nespecifická pneumonitida, které se objeví během léčby methotrexátem, mohou svědčit o potenciálně nebezpečné lézi a mohou vyžadovat přerušení léčby a pečlivé vyšetření. Může se vyskytnout akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s eozinofilií, a byly zaznamenány případy úmrtí. I když je klinický stav proměnlivý, typický pacient s plicním onemocněním indukovaným methotrexátem má horečku, kašel, dušnost, hypoxémii a infiltrát na rentgenovém snímku hrudníku a je třeba vyloučit infekci. Plicní onemocnění vyvolaná methotrexátem nebyla vždy zcela reverzibilní. Toto onemocnění se může vyskytnout při každém dávkování.
Kromě toho byla při užívání methotrexátu v revmatologických a souvisejících indikacích hlášena plicní alveolární hemoragie. Tato příhoda může být také provázena vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární hemoragii je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.
6. Methotrexát může vzhledem k účinku na imunitní systém zhoršit odpověď na vakcinaci a ovlivnit výsledek imunologických testů. Zvláštní opatrnost je také nutná při inaktivních chronických

infekcích (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C) vzhledem k možnosti jejich aktivace. Při léčbě methotrexátem nesmí být prováděno očkování pomocí živých vakcín.

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

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

Fotosenzitivita

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

Při léčbě methotrexátem se může znovu objevit zánět kůže vyvolaný zářením a spálením sluncem („recall-reaction“ – kožní změny v místech dřívějšího onemocnění). Během aplikace UV záření a současného podávání methotrexátu se mohou zhoršit psoriatická ložiska.

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

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

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

Pro léčbu psoriázy by měl být methotrexát omezen na závažnou nereagující invalidizující psoriázu, která není přiměřeně citlivá na jiné formy léčby, ale pouze v případech, kdy byla diagnóza stanovena na základě biopsie a/nebo po konzultaci s dermatologem.

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů užívajících methotrexát byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to zejména při kombinaci s jinými imunosupresivy. PML může být fatální a má se vzít v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů novým výskytem nebo zhoršením neurologických příznaků.

Fertilita a reprodukce

Fertilita

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

Teratogenita – reprodukční riziko

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a defekty plodu. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možná rizika vlivu na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6). Před použitím přípravku Metoject je nutné vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce.

Antikoncepce u mužů viz bod 4.6.

Sodík

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

Pediatrická populace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Oxid dusný

Použití oxidu dusného potencuje účinek methotrexátu na metabolismus folátu, a tím vyvolává zvýšenou toxicitu, jako je závažná nepredikovatelná myelosuprese a stomatitida. I když lze tento účinek omezit podáním kalcium-folinátu, je třeba se souběžnému podání oxidu dusného a methotrexátu vyhnout.

Alkohol, hepatotoxické léčivé přípravky, hematotoxické léčivé přípravky

Pravděpodobnost hepatotoxického působení methotrexátu je zvýšena při pravidelné konzumaci alkoholu a při současném užívání jiných hepatotoxických přípravků (viz bod 4.4). Pacienti užívající současně jiné hepatotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid) by měli být pečlivě monitorováni. Totéž je vyžadováno při současném podávání hematotoxických léčivých přípravků (např. leflunomid, azathioprin, retinoidy, sulfasalazin). Při kombinaci methotrexátu s leflunomidem může být zvýšen výskyt pancytopenie a hepatotoxicity.

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

Perorální antibiotika

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

Antibiotika

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

Léčivé přípravky se silnou vazbou na plazmatické proteiny

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

Probenecid, slabé organické kyseliny, pyrazoly a nesteroidní protizánětlivé přípravky

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

Léčivé přípravky s nežádoucími účinky na kostní dřeň

V případě léčby přípravky, které mohou mít nežádoucí účinky na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimethoprim-sulfamethoxazol, chloramfenikol, pyrimethamin), by měla být věnována pozornost možnému výraznému zhoršení krvetvorby. Souběžné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxický účinek methotrexátu, a to hlavně u starších pacientů. Z tohoto důvodu nemají být tyto přípravky používány souběžně.

Léčivé přípravky, které způsobují deficit folátu

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

Přípravky obsahující kyselinu listovou nebo folinovou

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

Další antirevmatika

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

Cyklosporin

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

Sulfasalazin

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

Merkaptopurin

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

Inhibitory protonové pumpy

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

Teofylin

Methotrexát může snížit clearance teofylinu; hladiny teofylinu by měly být při současném podávání

s methotrexátem monitorovány.

Nápoje obsahující kofein nebo teofylin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

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

Antikoncepce u mužů

Není známo, zda je methotrexát přítomen ve spermatu. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že methotrexát je genotoxický, proto nelze zcela vyloučit riziko genotoxických účinků na spermie. Omezené klinické důkazy nenaznačují zvýšené riziko malformací či spontánního potratu po paternální expozici methotrexátu podávaného v nízké dávce (méně než 30 mg/týden). U vyšších dávek neexistuje dostatečné množství údajů pro odhad rizik malformací nebo spontánního potratu po paternální expozici. Jako preventivní opatření se u sexuálně aktivních mužů nebo jejich partnerek doporučuje používání spolehlivé antikoncepce během léčby muže a po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 3 měsíců po přerušení podávání methotrexátu nesmí darovat sperma.

Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud by však během léčby methotrexátem a až do šesti měsíců poté došlo k otěhotnění, je nutno, aby lékař informoval ženu o riziku škodlivého vlivu léčby na dítě, přičemž k potvrzení normálního vývoje plodu je nutné provést ultrasonografické vyšetření.

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání methotrexátu je spojeno s reprodukční toxicitou, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku kongenitálních malformací (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

Methotrexát má u člověka silně teratogenní účinky, přičemž v případě expozice během těhotenství existuje zvýšené riziko spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a kongenitálních malformací.

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen léčených methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 22,5 % těhotných žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.
- Závažné vrozené vady se vyskytly u 6,6 % živě narozených dětí u žen léčených během těhotenství methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 4 % živě narozených dětí u žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.

K dispozici není dostatečné množství údajů ohledně expozice methotrexátu v dávce vyšší než 30 mg/týden během těhotenství, očekává se však vyšší výskyt spontánních potratů a kongenitálních malformací. V případech, kdy bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl hlášen normální průběh těhotenství.

Kojení

Methotrexát je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích

účinků u kojených dětí je Metoject během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Kojení tedy musí být před podáváním methotrexátu a v jeho průběhu přerušeno.

Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby ve většině případů reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější nežádoucí účinky methotrexátu zahrnují supresi kostní dřeně, plicní toxicitu, hepatotoxicitu, renální toxicitu, neurotoxicitu, tromboembolické příhody, anafylaktický šok a Stevensův-Johnsonův syndrom.

K nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkům methotrexátu (velmi časté) patří gastrointestinální poruchy, např. stomatitida, dyspepsie, bolest břicha, nauzea, ztráta chuti k jídlu a abnormální hodnoty jaterních testů, např. zvýšená hladina ALT, AST, bilirubinu nebo alkalické fosfatázy. Dalšími často se vyskytujícími nežádoucími účinky (časté) jsou leukopenie, anémie, trombopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií, ulcerace úst, průjem, exantém, erytém a pruritus.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou suprese hemopoetického systému a gastrointestinální poruchy.

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

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace

Méně časté: Faryngitida.

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

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

Velmi vzácné: Lymfomy (viz „popis“ níže).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Leukopenie, anémie, trombopenie.

Méně časté: Pancytopenie.

Velmi vzácné: Agranulocytóza, závažný průběh útlumu kostní dřeně, lymfoproliferativní onemocnění (viz „popis“ níže).

Není známo: Eozinofilie.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Alergické reakce, anafylaktický šok, hypogamaglobulinemie.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Nástup diabetes mellitus.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Deprese, zmatenost.

Vzácné: Změny nálady.

Poruchy nervového systému

Časté: Bolest hlavy, únava, ospalost.

Méně časté: Závrať.

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

Není známo: Encefalopatie/leukoencefalopatie.

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku.

Velmi vzácné: Zhoršené vidění, retinopatie.

Srdeční poruchy

Vzácné: Perikarditida, perikardiální výpotek, perikardiální tamponáda.

Cévní poruchy

Vzácné: Hypotenze, tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

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

Není známo: Epistaxe, plicní alveolární hemoragie.

Gastrointestinální poruchy

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

Časté: Ulcerózní stomatitida, průjem.

Méně časté: Gastrointestinální ulcerace a krvácení, enteritida, zvracení, pankreatitida.

Vzácné: Gingivitida.

Velmi vzácné: Hematemeza, hematorea, toxické megakolon.

Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.4)

Velmi časté: Abnormální hodnoty jaterních testů (zvýšené hodnoty ALT, AST, alkalické fosfatázy a bilirubinu).

Méně časté: Cirhóza, fibróza a tuková degenerace jater, pokles sérového albuminu.

Vzácné: Akutní hepatitida.

Velmi vzácné: Selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Exantém, erytém, pruritus.

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

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

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

Není známo: Kožní exfoliace/exfoliativní dermatitida.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: Artralgie, myalgie, osteoporóza.

Vzácné: Únavová zlomenina.

Není známo: Osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních).

Poruchy ledvin a močových cest

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

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

Není známo: Proteinurie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Zánět a ulcerace vagíny.

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Horečka, zhoršené hojení ran.

Velmi vzácné: Lokální poškození (tvorba sterilního abscesu, lipodystrofie) v místě aplikace po podání intramuskulární nebo subkutánní injekce.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

a) Příznaky předávkování

Toxicita methotrexátu postihuje hlavně hemopoetický systém.

b) Léčebná opatření v případě předávkování

Specifickým antidotem pro neutralizaci toxických nežádoucích účinků methotrexátu je kalcium folinát.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX03

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

Mechanismus účinku

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podávání je methotrexát absorbován z gastrointestinálního traktu. V případě podávání nízkých

dávek (dávky mezi 7,5 mg/m² a 80 mg/m² tělesného povrchu) je průměrná biologická dostupnost přibl. 70 %, ale je možná značná interindividuální a intraindividuální variabilita (25 – 100 %). Maximální sérové koncentrace jsou dosaženy po 1 – 2 hodinách.

Biologická dostupnost po subkutánní injekci je téměř 100 %.

Distribuce

Přibližně 50 % methotrexátu se váže na sérové proteiny. Po distribuci do tělesných tkání se vysoké koncentrace ve formě polyglutamátů nacházejí zejména v játrech, ledvinách a slezině, kde mohou přetrvávat po několik týdnů nebo měsíců. Při podávání v nízkých dávkách methotrexát přechází v minimálním množství do mozkomíšního moku. Konečný poločas je v průměru 6 – 7 hodin a vykazuje značnou variabilitu (3 – 17 hodin). Biologický poločas může být až čtyřikrát prodloužen oproti normálním hodnotám u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotek, ascites).

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný pro úpravu pH

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte předplněné stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Předplněné injekční stříkačky z bezbarvého skla (typ I) o kapacitě 1 ml se zasazenou injekční jehlou, balené v blistrech. Zátky pístu z chlorobutylové pryže (typ I) a polystyrenové tyčinky vložené do zátky pro vytvoření pístu injekční stříkačky.

nebo

Předplněné injekční stříkačky z bezbarvého skla (typ I) o kapacitě 1 ml se zasazenou injekční jehlou, balené v blistrech. Zátky pístu z chlorobutylové pryže (typ I) a polystyrenové tyčinky vložené do zátky pro vytvoření pístu injekční stříkačky a bezpečnostní systém pro prevenci poranění jehlou a opakovanému použití jehly.

Velikosti balení

Předplněné injekční stříkačky obsahující 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml nebo 0,60 ml roztoku jsou k dispozici v baleních po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 a 24 stříkačkách se zasazenou s.c. injekční jehlou.

a

Předplněné injekční stříkačky obsahující 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml nebo 0,60 ml roztoku jsou k dispozici v baleních po 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 a 24 stříkačkách se zasazenou s.c. injekční jehlou s bezpečnostním systémem.

a

Předplněné injekční stříkačky obsahující 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml nebo 0,60 ml roztoku jsou k dispozici v kalendářních baleních po 6 a 12 stříkačkách se zasazenou s.c. injekční jehlou.

a

Předplněné injekční stříkačky obsahující 0,15 ml, 0,20 ml, 0,25 ml, 0,30 ml, 0,35 ml, 0,40 ml, 0,45 ml, 0,50 ml, 0,55 ml nebo 0,60 ml roztoku jsou k dispozici v kalendářních baleních po 6 a 12 stříkačkách se zasazenou s.c. injekční jehlou s bezpečnostním systémem.

Všechny velikosti balení jsou k dispozici se stupnicí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Způsob zacházení s přípravkem a jeho likvidace musí odpovídat opatřením pro ostatní cytotoxické přípravky v souladu s místními požadavky. Těhotné ženy by neměly zacházet s přípravkem Metoject a/nebo jej podávat.

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

Pouze k jednorázovému použití.

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

V některých oblastech může být Metoject na trhu s bezpečnostním systémem k prevenci poranění jehlou a opakovanému použití jehly.

Návod k subkutánnímu podání přípravku Metoject bez bezpečnostního systému

Nejvhodnějšími místy pro injekci jsou:

- horní část stehna,
- břicho kromě okolí pupku.

1. Očistěte oblast zvoleného místa vpichu a její okolí mýdlem a vodou nebo dezinfekcí.
2. Rovně stáhněte ochranný plastový kryt.
3. Jemným zmáčknutím oblasti místa vpichu vytvořte kožní řasu.
4. Kožní řasa se musí držet sevřená, dokud se stříkačka z kůže po injekci nevytáhne.
5. Zaveďte celou jehlu do kůže pod úhlem 90 stupňů.
6. Pomalu stlačte píst a vstříkněte tekutinu pod kůži. Vytáhněte stříkačku z kůže pod stejným úhlem 90 stupňů.

Návod k subkutánnímu podání přípravku Metoject s bezpečnostním systémem

Nejvhodnějšími místy pro injekci jsou:

- horní část stehna,
- břicho kromě okolí pupku.

1. Očistěte oblast zvoleného místa vpichu a její okolí mýdlem a vodou nebo dezinfekcí.
2. Rovně stáhněte ochranný plastový kryt.
3. Jemným zmáčknutím oblasti místa vpichu vytvořte kožní řasu.
4. Kožní řasa se musí držet sevřená, dokud se stříkačka z kůže po injekci nevytáhne.
5. Zaveďte celou jehlu do kůže pod úhlem 90 stupňů.
6. Pomalu stlačte píst a vstříkněte tekutinu pod kůži. Vytáhněte stříkačku z kůže pod stejným úhlem 90 stupňů.
7. Ochranný kryt automaticky jehlu zakryje.

Poznámka: Ochranný systém, který se spustí uvolněním ochranného krytu, je možné aktivovat pouze po úplném vyprázdnění stříkačky stlačením pístu co nejdále.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/689/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 12. 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2024