

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methotrexat Ebewe 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 100 mg methotrexátu.

5 ml obsahuje 500 mg methotrexátu.

10 ml obsahuje 1 000 mg methotrexátu.

50 ml obsahuje 5 000 mg methotrexátu.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík (10,13 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Popis přípravku: čirý, žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Maligní onemocnění (např. akutní lymfatická leukemie (ALL), nehodgkinský lymfom, karcinom prsu, choriokarcinom).

4.2. Dávkování a způsob podávání

Způsob podání

Methotrexát se může podávat intramuskulárně, intravenózně (injekční bolus nebo infuze), intratekálně, intraarteriálně a intraventrikulárně. Dávky se určují podle tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu pacienta kromě případů intratekálního nebo intraventrikulárního podání, kdy je doporučena maximální dávka 15 mg a maximální koncentrace 5 mg/ml. Dávky se snižují v případě hematologické deficience a poškození jater nebo ledvin. Vyšší dávky (více než 100 mg) se obvykle podávají v intravenózní infuzi o trvání nepřesahujícím 24 hodin. Část dávky lze podat jako úvodní rychlou intravenózní injekci.

Dávkování

Dávkovací schéma se výrazně liší v závislosti na použití přípravku.

Methotrexát se s prospěchem užívá u široké řady neoplastických onemocnění, samostatně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky, hormony, radioterapií nebo chirurgickým výkonem. Dávkování se výrazně liší v závislosti na klinickém použití, zejména pokud se podává více než 150 mg/m², v tom

případě následuje podání kalcium-folinátu k záchraně normálních buněk před toxickými účinky methotrexátu.

Dávkovací režimy pro záchrannou léčbu kalcium-folinátem se liší v závislosti na podané dávce methotrexátu. Obecně platí, že dávka do 150 mg se obvykle podává rozděleně během 12-24 hodin intramuskulárně, intravenózním injekčním bolusem nebo intravenózní infuzí či perorálně, po ní následuje dávka 12-25 mg intramuskulárně či intravenózně nebo 15 mg perorálně každých 6 hodin po dobu dalších 48 hodin. Záchranná léčba obvykle začíná se zpožděním 8-24 hodin od zahájení infuze methotrexátu. Při dávce nižší než 100 mg se podává obvykle 15 mg kalcium-folinátu každých 6 hodin po dobu 48-72 hodin.

Vysoké dávky mohou vést k precipitaci methotrexátu a jeho metabolitů v renálních tubulech (viz bod 4.4). Pro snížení rizika nefrotoxicity je doporučován zvýšený příjem tekutin a alkalizace moči na $\text{pH} \geq 7$ prostřednictvím perorální nebo intravenózní aplikace hydrogenuhličitanu sodného (např. 625 mg 5x denně každé 3 hodiny). Léčba vysokými dávkami methotrexátu ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$) nesmí být zahájena při hodnotě pH moči nižší než 7,0. Adekvátní příjem tekutin a alkalizace moči musí být zahájeny před podáním infuze a pokračovat během léčby. pH moči musí být během terapie pravidelně monitorováno a v případě poklesu pod 7,0 je nutné provést korektivní opatření.

Následující režimy představují pouze příklady dávkování.

Leukemie:

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ v kombinaci s dalšími cytostatiky 1x denně po dobu 4-6 týdnů.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ každé dva týdny
- $30 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$ jako udržovací terapie
- režim s vysokými dávkami mezi 1 a 12 g/m^2 (i.v. 1-6 hodin), který se opakuje po 1 až 3 týdnech
- 20 mg/m^2 v kombinaci s dalšími cytostatiky 1x týdně.

Nehodkinský lymfom:

- kombinační léčba se pohybuje mezi 500 mg/m^2 a 2000 mg/m^2 1x týdně nebo v intervalech po 3 týdnech.
- 7500 mg/m^2 1x týdně.

Karcinom prsu:

- 40 mg/m^2 v kombinaci s dalšími cytostatiky 1. den nebo 1. a 3. den, případně 1. a 8. den.

Choriokarcinom:

- 15-30 mg denně po dobu 5 dní v terapeutických intervalech jednou týdně nebo déle.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Závažná porucha funkce jater při fibróze, cirhóze nebo hepatitidě.
- Závažná porucha funkce ledvin.
- Krevní dyskrázie, jako je hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie, anémie.
- Aktivní infekční onemocnění, prokázaný imunodeficit.
- Celkově špatný zdravotní stav.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Methotrexát má být podáván pouze za dohledu lékaře erudovaného v onkologii se zkušenostmi s používáním antineoplastické chemoterapie.

Methotrexát se má podávat s mimořádnou opatrností u pacientů s poklesem počtu krevních buněk, postižením ledvin, peptickým vředem, ulcerózní kolitidou, ulcerózní stomatitidou, průjemem, oslabeným organismem a u malých dětí a starších pacientů.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

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

U pacientů s pleurálním výpotkem či ascitem musí být před léčbou provedena drenáž tekutiny nebo musí být léčba zastavena.

Příznaky gastrointestinální toxicity, obvykle se poprvé projevují jako stomatitida, znamenají přerušeni léčby. Pokračující terapie může mít za následek hemoragickou enteritidu a úmrtí z důvodu perforace střev.

Fertilita

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

Teratogenita – reprodukční riziko

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a fetální malformace. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možné účinky na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6). Před užíváním methotrexátu je nutné u neonkologických indikací vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce.

Antikoncepce u mužů viz bod 4.6.

Před zahájením léčby methotrexátem nebo jeho opětovném nasazení po klidovém období je zapotřebí provést vyhodnocení renálních a hepatálních funkcí a krevních buněk pomocí anamnézy, fyzikálního vyšetření a laboratorního vyšetření. Pacienti léčení methotrexátem musí být řádně kontrolováni s cílem detekce a vyhodnocení známek možných toxických účinků nebo nežádoucích reakcí s minimálním zpožděním.

Je nezbytné, aby následující testy byly prováděny pravidelně v rámci klinického hodnocení a monitorování pacientů léčených methotrexátem: kompletní hematologické vyšetření, vyšetření moče a sedimentu, funkcí ledvin, funkcí jater a při podávání vysokých dávek i stanovení plazmatických koncentrací methotrexátu.

Mimořádnou pozornost je třeba věnovat jaterní toxicitě, ke které může dojít bez příslušných změn jaterních testů. Léčba nesmí být zahájena, případně musí být ukončena, pokud se objeví jakákoliv abnormalita při jaterních testech nebo jaterní biopsii během léčby. Tyto abnormality by se měly vrátit k normálu během dvou týdnů, po nichž může po uvážení lékaře terapie methotrexátem dále pokračovat.

K hematologické supresi způsobené methotrexátem může dojít náhle i při podávání zdánlivě bezpečných dávek. Jakýkoliv těžký pokles počtu leukocytů nebo trombocytů znamená okamžité přerušeni léčby methotrexátem a příslušnou podpůrnou léčbu.

Methotrexát je primárně vylučován ledvinami. Pro snížení rizika renální toxicity a jako profylaxe selhání ledvin je v rámci léčby vysokými dávkami methotrexátu ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$) nezbytné zajistit

dostatečný intravenózní přísun tekutin a alkalizaci moči ($\text{pH} \geq 7$) (viz bod 4.2). Průtok a hodnota pH moči musí být po zahájení podávání methotrexátu pravidelně monitorovány až do doby, kdy jeho plazmatické koncentrace klesnou na bezpečnou úroveň.

Pro intratekální nebo intraventrikulární podání musí být methotrexát naředěn. Doporučuje se maximální koncentrace 5 mg/ml.

Dýchací systém

Může se vyskytnout akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s eozinofilií v krvi, přičemž hlášena byla i úmrtí. K typickým symptomům patří dušnost, kašel (zejména suchý neproduktivní kašel), bolest na hrudi a horečka, které je třeba u pacientů monitorovat při každé kontrolní návštěvě. Pacienty je třeba informovat o riziku pneumonitidy a poučit je, že pokud u nich dojde k rozvoji přetrvávajícího kašle nebo dušnosti, mají okamžitě kontaktovat svého lékaře.

Kromě toho byla při léčbě methotrexátem 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.

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.

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,13 mg sodíku v 1 ml koncentrátu, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Amoxicilin

Peniciliny mohou snižovat exkreci methotrexátu, což může způsobit zvýšení jeho toxicity.

Methotrexát má určitou imunosupresivní aktivitu, a proto může poklesnout imunologická odpověď při očkování a současně léčbě tímto přípravkem. Současné používání živé vakcíny může způsobit těžkou antigenní reakci.

Vazba methotrexátu na bílkoviny může být potlačena salicyláty, sulfonamidy, difenylhydantoiny, tetracykliny, chloramfenikolem, sulfazolem, doxorubicinem, cyklofosfamidem a barbituráty. Vyšší plazmatické koncentrace nevázaného methotrexátu mohou vést ke zvýšené toxicitě.

Methotrexát se aktivně vylučuje ledvinami. Obecně interferuje s jinými léky, které se vylučují stejným způsobem (např. ciprofloxacin), a to způsobuje zvýšené plazmatické koncentrace methotrexátu.

Současné podávání inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) může snížit renální clearance methotrexátu a jeho metabolitů, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací a opožděné eliminaci s klinickými projevy toxicity methotrexátu. Při současném podávání inhibitorů protonové pumpy je doporučena opatrnost, zejména během léčby vysokými dávkami methotrexátu.

Dávka methotrexátu musí být snížena, pokud se podává společně s probenecidem.

Vinka-alkaloidy mohou zvyšovat intracelulární methotrexát a polyglutamáty methotrexátu.

Je třeba se vyvarovat současného užívání léků s nefrotoxickým nebo hepatotoxickým potenciálem (včetně alkoholu). Jedná se např. o azathioprin, leflunomid, retinoidy, prokarbazin a cisplatinu.

Vitamínové přípravky nebo perorální přípravky s obsahem železa, které obsahují i kyselinu listovou, mohou pozměnit odpověď na methotrexát.

Nesteroidní antiflogistika mohou poškodit renální clearance methotrexátu a vést k těžké toxicitě.

Ve vzácných případech se při současném podávání antagonistů kyseliny listové, jako je trimethoprim/sulfamethoxazol, vyskytla akutní pancytopenie.

Ke zvýšení koncentrace methotrexátu v séru může dojít po etretinátu, při jeho současném podávání s methotrexátem byly hlášeny případy těžké hepatitidy.

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

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.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací kontraindikováno. Pokud by však během léčby methotrexátem a až do šesti měsíců poté došlo k otěhotnění, je nutno, aby lékař informoval ženu o riziku škodlivého vlivu léčby na dítě, přičemž k potvrzení normálního vývoje plodu je nutné provést ultrasonografické vyšetření. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání methotrexátu je spojeno s reprodukční toxicitou, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku kongenitálních malformací (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

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

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

K dispozici není dostatečné množství údajů ohledně expozice methotrexátu v dávce vyšší než 30 mg/týden během těhotenství, očekává se však vyšší výskyt spontánních potratů a kongenitálních malformací, zejména u dávek často užívaných v onkologických indikacích.

V případech, kdy bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl hlášen normální průběh těhotenství.

Při použití v onkologických indikacích se methotrexát nemá podávat během těhotenství, zejména v prvním trimestru těhotenství. V každém individuálním případě je nutno zvážit přínos léčby oproti možnému riziku pro plod. Pokud je přípravek používán během těhotenství, nebo jestliže pacientka otěhotní při užívání methotrexátu, je nutno pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Methotrexát se vylučuje do mateřského mléka, kojení je během léčby kontraindikováno (viz bod 4.3). Jestliže je užívání léku v období laktace nezbytné, před zahájením léčby je třeba ukončit laktaci.

Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby ve většině případů reverzibilní. U onkologických indikací se doporučuje, aby ženy, které plánují otěhotnět, pokud možno navštívily před léčbou genetické poradní centrum, a muži si před zahájením léčby vyžádali informace o uchování spermatu, jelikož methotrexát může být ve vysokých dávkách genotoxický (viz bod 4.4).

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 doporučuje, aby sexuálně aktivní pacienti nebo jejich partnerky používali během léčby pacienta a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby methotrexátem spolehlivou antikoncepci. Muži nesmí během léčby a 3 měsíce po vysazení methotrexátu darovat sperma.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V závislosti na individuální citlivosti může být schopnost pacienta řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje zhoršena.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě methotrexátem jsou stomatitida, leukopenie a nauzea. Velmi vzácně se může objevit anafylaktická reakce. Dále byly hlášeny podráždění očí, malátnost, nepřiměřená únava, zimnice a horečka, závrať, ztráta libida a impotence a snížená odolnost k infekcím. Obecně je výskyt a závažnost nežádoucích účinků závislá na dávce.

Nežádoucí účinky jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů, upřednostňovaného termínu dle MedDRA a frekvence s použitím následujících kategorií frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Časté

Infekce

Vzácné

Herpes zoster

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté

Leukopenie

Méně časté

Epistaxe, trombocytopenie

Velmi vzácné

Lymfoproliferativní onemocnění

Není známo

Další projevy útlumu kostní dřeně, jako je anémie nebo jakákoli kombinace útlumu tvorby jednotlivých krevních buněk. Výsledkem mohou být infekce nebo septikémie a krvácení z různých míst. Byla hlášena hypogamaglobulinémie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné

Anafylaktoidní reakce

Psychiatrické poruchy

Vzácné

Deprese, zmatenost

Není známo

Příležitostně byly hlášeny po podání nízkých dávek přechodné mírné kognitivní poruchy a poruchy nálady.

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy, závrať

Není známo

Ospalost, malátnost, nepřiměřená únava, hypestezie. Po podání vysokých dávek se rovněž vyskytly příhody jako afasie, paréza, hemiparéza a křeče.

Poruchy oka

Není známo

Rozmazané vidění, podráždění očí

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

Zánět a ulcerace sliznice úst a hltanu

Časté

Nauzea, zvracení, stomatitida, průjem, anorexie

Vzácné

Malabsorbce, toxické megakolon

Není známo

Může se vyskytnout mukozitida (popsána byla gingivitida, faryngitida a dokonce i enteritida, intestinální ulcerace a krvácení).

Poruchy jater a žlučových cest

Časté

Významné zvýšení jaterních enzymů

Není známo

Akutní selhání jater

Může se rozvinout (obvykle po chronickém podávání) jaterní toxicita, která vede k významnému zvýšení jaterních enzymů, akutní atrofii jater, tukové přeměně, periportální fibróze nebo cirhóze až k úmrtí.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté

Alopecie

Méně časté

Pruritus, urtikarie, fotosenzitivní reakce

Není známo

Erytematózní vyrážka, změny pigmentace, ekchymóza, teleangiektasie, akné, furunkulóza, kožní exfoliace/exfoliativní dermatitida. Při současném vystavení se ultrafialovému záření může dojít ke zhoršení psoriázy. U psoriatiků byly hlášeny ulcerace kůže. U kůže poškozené ozářením nebo sluncem byly hlášeny případy obnovení lézí. Byly hlášeny ojedinělé případy Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo

Osteoporóza, stresová fraktura, osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních).

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo

Po podání obvykle vysokých dávek může dojít k rozvoji renálního selhání a urémie. Byly rovněž hlášeny případy cystitidy, hematurie a nefropatie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté

Vaginální ulcerace

Vzácné

Impotence, snížení libida

Není známo

Kolpitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté

Pneumonitida (akutní nebo chronická, často spojená s eosinofilií, byly popsány i případy úmrtí na toto onemocnění), plicní fibróza.

Není známo

Po perorálním i intratekálním podání byl hlášen akutní plicní edém. Po vysokých dávkách byl popsán syndrom spočívající v pleuritické bolesti a pleurálním ztlustění.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo

Horečka, zimnice, edém, nekróza v místě vpichu

Nežádoucí účinky vyskytující se zejména po intratekálním podání:

Akutní: chemická arachnoiditida projevující se jako bolest hlavy, bolest zad nebo ramen, rigidita šíje a horečka.

Subakutní: může se projevovat parézou (obvykle přechodnou), paraplegií, obrnou a cerebelární dysfunkcí.

Chronické: leukoencefalopatie projevující se podrážděností, zmateností, ataxií, spasticitou, příležitostně křečemi, demencí, somnolencí, kómatem a vzácně končící úmrtím. Existují důkazy, že kombinace ozáření hlavy a intratekálního podání methotrexátu zvyšuje výskyt leukoencefalopatie. Byly hlášeny další reakce související nebo připisované methotrexátu, jako je osteoporóza, patologická (obvykle megaloblastová) morfologie erytrocytů, urychlení rozvoje diabetu, další metabolické změny a náhlá úmrtí.

Kancerogeneze, mutageneze a zhoršení fertility:

Bylo popsáno, že methotrexát způsobuje poškození chromozomů ve zvířecích somatických buňkách a v kostní dřeni u člověka – tyto účinky jsou přechodné a reverzibilní. U pacientů léčených methotrexátem to může způsobit zvýšené riziko neoplazie (lymfom, obvykle reverzibilní), avšak neexistují dostatečné důkazy pro vyslovení konečných závěrů. Bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje zhoršení fertility, oligospermii, poruchy menstruace a amenoreu u člověka.

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

Antidotem k neutralizaci bezprostředních toxických účinků methotrexátu na hemopoetický systém je kalcium-folinát. Může se podat perorálně, intramuskulárně nebo intravenózním injekčním bolusem nebo infuzí. V případech náhodného předávkování se během jedné hodiny podá dávka kalcium-folinátu, která je stejná nebo vyšší než podaná dávka methotrexátu a v podávání se pokračuje do doby, než jsou sérové koncentrace methotrexátu pod 10-7 $\mu\text{mol/l}$. Může být potřebná další podpůrná léčba, jako je krevní transfuze a dialýza.

Náhodné intratekální předávkování methotrexátem může vést k závažné neurotoxicitě. Obvykle se objevují příznaky poškození centrálního nervového systému, včetně bolesti hlavy, nauzey a zvracení, křečí nebo konvulzí a akutní toxické encefalopatie. V některých případech nebyly zaznamenány žádné klinické příznaky. V jiných případech mělo intratekální předávkování fatální následky, včetně

hlášených případů mozkové herniace spojené se zvýšeným intrakraniálním tlakem a akutní toxickou encefalopatií.

V případě intratekálního předávkování je nezbytný okamžitý zásah. Léčba musí být individualizována podle klinického stavu pacienta a dostupných možností. Součástí léčby může být podání vysokých systémových (nikoli intratekálních) dávek kalcium-folinátu a alkalická diuréza; dále je třeba zvážit vhodná opatření ke snížení koncentrace methotrexátu v mozkomíšním moku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Methotrexát, derivát kyseliny listové, patří do skupiny cytotoxických látek, zvaných antimetabolity. Působí hlavně v „S“ fázi buněčného dělení kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolát reduktázy, a tím brání redukci dihydrofolátu na tetrahydrofolát, což je nezbytný krok v procesu syntézy a buněčné replikace DNA.

Klinická bezpečnost a účinnost

Obecně citlivější na účinky methotrexátu jsou aktivně proliferující tkáně, jako jsou maligní buňky, kostní dřeň, fetální buňky, buňky ústní a střevní sliznice a buňky v močovém měchýři. Pokud je buněčná proliferace v maligních tkáních větší než ve většině normálních tkání, může methotrexát zmenšit maligní růst bez ireverzibilního poškození normálních tkání.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Methotrexát je při parenterálním podání obvykle zcela absorbován. Nejvyšší koncentrace v séru po intramuskulárním podání je dosaženo po 30-60 minutách. Po intravenózním podání je počáteční distribuční objem přibližně 0,18 l/kg (18 % tělesné hmotnosti) a distribuční objem v ustáleném stavu činí přibližně 0,40-0,80 l/kg (40-80 % tělesné hmotnosti).

Distribuce

Methotrexát soutěží s redukováným folátem o aktivní transport buněčnými membránami tzv. aktivním transportním procesem zprostředkovaným jedním nosičem. Při sérových koncentracích vyšších než 100 mikromolů se pasivní difuze stává hlavní dráhou, při níž lze dosáhnout účinné nitrobuněčné koncentrace. Methotrexát v séru je asi z 50 % vázán na bílkoviny. Methotrexát neprostupuje hematoencefalickou bariérou, pokud je podáván perorálně nebo parenterálně v terapeutických dávkách. Vysokých koncentrací léku v cerebrospinálním moku lze dosáhnout intratekálním podáním.

Methotrexát se reverzibilně váže na pleurální exsudát nebo ascites. Z toho důvodu může být jeho vylučování z organismu výrazně prodlouženo.

Biotransformace

Methotrexát je metabolizován převážně ve třech formách: 7-hydroxymethotrexát se tvoří převážně jaterní aldehydoxidázou, zejména po infuzích vysokých dávek léku. I když má 200x nižší afinitu k dihydrofolát reduktáze, může hrát roli v celulórní absorpci metabolismu, polyglutamylaci a inhibici syntézy DNA. Kyselina 2,4-diamino-N-metyllistová (DAMPA) je vytvářena střevní bakteriální karboxypeptidázou. Po intravenózním podání methotrexátu představuje DAMPA pouze 6 % metabolitů znovu získaných z moče. Polyglutamace methotrexátu vede k intracelulární akumulaci léku, který není v ustáleném stavu s extracelulární koncentrací methotrexátu. Protože methotrexát a

přirozené foláty soutěží o enzym polyglutamylsyntetázu, vysoká koncentrace intracelulárního methotrexátu povede ke zvýšené syntéze polyglutamátu methotrexátu, a tím se zvětší cytotoxický účinek léku.

Eliminace

Terminální poločas udávaný pro methotrexát je přibližně 3 až 10 hodin u pacientů, kteří dostávají tento lék na psoriázu nebo revmatoidní artritidu nebo nízké dávky při protinádorové léčbě (méně než 30 mg/m²). U pacientů, kteří jsou léčeni vysokými dávkami methotrexátu, je terminální poločas 8-15 hodin. Primární eliminační cestou je renální exkrece. Ta je závislá na dávkování a způsobu podání. Po i.v. podání se 80-90 % podané dávky nezměněno vyloučí močí během 24 hodin. Pouze omezené množství podané dávky (kolem 10 %) se vylučuje biliární cestou. Předpokládá se enterohepatální recirkulace methotrexátu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Methotrexát účinkuje hlavně na proliferující tkáň.

Reprodukční toxicita: methotrexát je schopen navodit teratogenní a letální účinky na embryo u několika živočišných druhů v dávkách, které nejsou toxické pro matku.

Studie kancerogenity u zvířat prokázaly, že methotrexát nemá kancerogenní potenciál. I když bylo popsáno, že methotrexát způsobuje poškození chromozomů ve zvířecích somatických buňkách a v kostní dřeni u člověka, tyto účinky jsou přechodné a reverzibilní. U pacientů léčených methotrexátem však neexistují dostatečné důkazy pro vyslovení konečných závěrů o zvýšeném riziku neoplasie.

Mutagenita: methotrexát byl genotoxický v řadě testů *in vitro* a *in vivo* u savců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný, voda pro injekci.

6.2. Inkompatibility

Silná oxidancia a kyseliny. Při kombinaci s chlorpromazin-hydrochloridem, droperidolem, idarubicinem, metoklopropamid-chloridem, roztokem heparinu, natrium-prednisolon-fosfátem a promethazin-hydrochloridem bývá pozorována precipitace nebo tvorba zkaleného roztoku.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Methotrexat Ebewe po prvním otevření byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v mrazničce ($\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) s ochranou před světlem (kdy byly zmrazené vzorky umístěny do prostředí o teplotě $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ na 4 hodiny), v chladničce ($2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě ($20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) s ochranou před světlem i bez ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při $2\text{ až }8\text{ }^{\circ}\text{C}$, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Infuzní roztoky po naředění

0,9% NaCl

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 5 mg/ml připravených naředěním 0,9% chloridem sodným byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou i bez ochrany před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 20 mg/ml připravených naředěním 0,9% chloridem sodným byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou před světlem a na dobu 7 dní při pokojové teplotě (20-25 °C) bez ochrany před světlem.

Glukóza

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 5 mg/ml připravených naředěním 5% roztokem glukózy byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou před světlem a na dobu 7 dní při pokojové teplotě (20-25 °C) bez ochrany před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 20 mg/ml připravených naředěním 10% roztokem glukózy byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou před světlem a na dobu 7 dní při pokojové teplotě (20-25 °C) bez ochrany před světlem.

Hartmannův roztok (složený roztok natrium-laktátu)

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 5 mg/ml připravených naředěním Hartmannovým roztokem byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou i bez ochrany před světlem a na dobu 7 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita infuzních roztoků přípravku Methotrexat Ebewe o koncentraci 20 mg/ml připravených naředěním Hartmannovým roztokem byla prokázána na dobu 28 dní při uchovávání při pokojové teplotě (20-25 °C) s ochranou před světlem a na dobu 7 dní při uchovávání v chladničce (2-8 °C) s ochranou před světlem a při pokojové teplotě (20-25 °C) bez ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá tvarovaná skleněná injekční lahvička (sklo třídy I), pryžová zátka, hliníkový uzávěr, plastový kryt, papírová krabička.

Lahvička 5 ml: 500 mg methotrexátu.

Lahvička 10 ml: 1000 mg methotrexátu.

Lahvička 50 ml: 5000 mg methotrexátu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Methotrexát pro parenterální podání neobsahuje antimikrobiální konzervační látky. Nepoužitý obsah musí být zlikvidován.

Stabilita roztoků po naředění viz bod 6.3.

Ve stejné infuzi nesmí být s methotrexátem smíchány další léky.

Zacházení s cytotoxickými léky: S cytotoxickými léky smí manipulovat pouze vyškolený personál na určeném místě. Pracovní povrch musí být pokrytý absorpčním papírem s plastickou spodní stranou, který je určen na jedno použití.

Při práci s cytotoxickými léky se musí používat ochranné rukavice a brýle, aby se zabránilo náhodnému kontaktu léku s kůží nebo očima.

Methotrexát není látkou tvořící puchýře a neměl by mít škodlivé účinky při kontaktu s kůží. Samozřejmě se však při takovém kontaktu musí příslušné místo ihned umýt vodou. Jakékoliv přechodně bolestivé místo lze ošetřit nemastným krémem. Pokud je nebezpečí systémové absorpce významného množství methotrexátu jakoukoliv cestou, musí být podán kalcium-folinát.

S cytotoxickými přípravky nesmí pracovat těhotné ženy.

Jakékoliv rozlité množství nebo odpadový materiál musí být zlikvidován spaláním. Z hlediska teploty spalování neexistují žádná speciální doporučení.

S přípravkem zacházejte podle směrnic o zacházení s cytostatiky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EBEWE Pharma Ges. m. b. H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/107/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 2. 1984

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 7. 2026