

Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) methotrexátu přijal výbor CHMP tyto vědecké závěry:

Léčba methotrexátem se u neonkologických indikací řídí režimem podávání jednou týdně. Neúmyslné podávání dávky jednou denně namísto jednou týdně může být potenciálně fatální. Informace o přípravku je proto nutné aktualizovat. Upozornění týkající se podávání přípravku jednou týdně je třeba v informacích o přípravku (souhrnu údajů o přípravku, příbalové informaci a označení na obalu) více zvýraznit.

Nedávno publikované články v literatuře zabývající se vlivem léčby methotrexátem podávaným v nízké dávce na mužskou fertilitu a výsledky těhotenství po expozici otce neprokázaly zvýšené riziko malformací ani spontánního potratu. Souhrn údajů o přípravku je proto aktualizován, aby lépe odrazil současné vědecké poznatky.

Nedávná rozsáhlá prospektivní studie se zabývala kumulativním rizikem spontánního potratu a významných vrozených vad po expozici léčby methotrexátem podávaným v nízké dávce

(< 30 mg/týden). Souhrn údajů o přípravku je proto aktualizován tak, aby odrazil aktualizované informace v souvislosti s riziky v těhotenství, prevencí těhotenství, poradenstvím pacientům, typem pozorovaných malformací a lékařským doporučením v případě těhotenství.

Současné tvrzení, že „v nedávné studii se nepodařilo prokázat, že by léčba methotrexátem zvyšovala incidenci lymfomů“, by mělo být vypuštěno, protože takové tvrzení může vyvolat dojem, že methotrexát není spojen s lymfoproliferativními onemocněními / lymfomy.

Řada nedávno publikovaných článků upozornila v souvislosti s methotrexátem na výskyt osteonekrózy čelisti nebo lymfoproliferativních onemocnění u pacientů s osteonekrózou čelisti a poskytla pádné důkazy o kauzální roli methotrexátu v souvislosti s tímto nežádoucím účinkem. Souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující methotrexát indikované u revmatoidní artritidy je aktualizován tak, aby byl v souladu s těmito informacemi.

Jak methotrexát, tak i oxid dusný narušují metabolismus folátu. Vzhledem k biologické plausibilitě této interakce je souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující methotrexát aktualizován tak, aby byl v souladu s těmito informacemi a aby bylo uvedeno, že je nutno vyvarovat se jejich souběžného podání.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se methotrexátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících methotrexát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Souhrn údajů o přípravku

Perorální přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou indikací vyžadující podání jednou týdně (např. revmatologická/dermatologická onemocnění nebo Crohnova choroba):

Ve všech souhrnech údajů o přípravku je třeba uvést tento klíčový text:

- Bod 4.2:

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

Dávkování

<Indikace vyžadující léčbu jednou týdně>

Upozornění je třeba upravit takto (vyžaduje se RÁMEČEK):

Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku <název přípravku> (methotrexátu)

V rámci léčby <indikace vyžadující podání dávky jednou týdně> se přípravek <název přípravku> (methotrexát) musí užívat pouze jednou týdně. Nesprávné dávkování přípravku <název přípravku> (methotrexátu) může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně úmrtí. Přečtěte si velmi pozorně tento bod souhrnu údajů o přípravku.

[Vysvětlivka: Nadpis „Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku <název přípravku> (methotrexátu)“ a text „se [...] musí užívat pouze jednou týdně“ je třeba uvést **tučně**.

<Indikace vyžadující podání dávky jednou týdně>: uveďte seznam příslušných indikací (např. revmatoidní artritida, psoriáza atd.)]

Je třeba, aby předepisující lékař uvedl na lékařském předpisu den, kdy se má přípravek užívat.

...

- Bod 4.4

Doporučení pro užívání přípravku je třeba doplnit/upravit takto:

<Indikace vyžadující léčbu jednou týdně>

Je třeba, aby předepisující lékař uvedl na lékařském předpisu den, kdy se má přípravek užívat.

Je třeba, aby se předepisující lékař ujistil, že pacient chápe, že přípravek <název přípravku> (methotrexát) se musí užívat pouze jednou týdně.

Pacienty je třeba poučit, že je nutné, aby dodržovali užívání přípravku jednou týdně.

...

- Bod 4.9

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

Po neúmyslném každodenním podávání perorálního methotrexátu místo týdenního byly hlášeny případy předávkování, někdy fatální. V těchto případech byly často hlášenými symptomy hematologické a gastrointestinální reakce.

...

Přípravky obsahující methotrexát bez onkologické indikace či indikace pro použití u mimoděložního těhotenství:

Je třeba doplnit tuto kontraindikaci / upravit kontraindikaci takto:

- Bod 4.3

- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

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 <NÁZEV PŘÍPRAVKU> 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.

- Bod 4.5

Tento text ohledně interakcí je třeba vložit/upravit takto:

Použití oxidu dusného zesiluje účinek methotrexátu na folát, což vede ke zvýšení toxicity, jako je závažná nepredikovatelná myelosuprese a stomatitida. I když tento účinek lze omezit podáním kalcium-folinátu, je nutné se vyhnout souběžnému podávání.

- Bod 4.6

Je třeba doplnit tento text / upravit text takto:

Ženy ve fertilním věku / ~~mužská~~ 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 6 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 6 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.

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.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ s frekvencí „velmi vzácné“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek: **lymfoproliferativní onemocnění (viz „popis“ níže)**.

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek: **osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních)**.

Pod nadpis „Popis vybraných nežádoucích účinků“ je třeba doplnit tento popis / upravit popis takto:

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou onkologickou indikací:

Je třeba doplnit tuto kontraindikaci / upravit kontraindikaci takto:

- Bod 4.3

- Kojení (viz bod 4.6)

U neonkologických indikací navíc

- Těhotenství (viz bod 4.6)

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

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 přípravku <NÁZEV PŘÍPRAVKU> 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.

- Bod 4.5

Tuto interakci je třeba vložit/upravit takto:

Použití oxidu dusného zesiluje účinek methotrexátu na metabolismus folátu, což vede ke zvýšení toxicity, jako je závažná nepredikovatelná myelosuprese, stomatitida a při intratekálním podání neurotoxicita. I když tento účinek lze omezit podáním kalcium-folinátu, je nutné vyhnout souběžnému podávání.

- Bod 4.6

Je třeba doplnit tento text / upravit text takto:

Ženy ve fertilním věku / ~~mužská a~~ 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 6 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 6 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, 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 používáno během těhotenství, nebo jestliže pacientka otěhotní při užívání methotrexátu, je nutno pacientku informovat o možném riziku pro plod.

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).

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ s frekvencí „velmi vzácné“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek: **lymfoproliferativní onemocnění**.

Pod třídu orgánových systémů „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek: **osteonekróza čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních)**.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace

Perorální přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou indikací vyžadující léčbu pouze jednou týdně (např. revmatologická/dermatologická onemocnění / Crohnova choroba):

Ve všech příbalových informacích je třeba uvést tento klíčový text:

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Je třeba doplnit toto upozornění v rámečku / upravit upozornění v rámečku takto:

Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku <název přípravku> (methotrexátu):

Tento perorální roztok obsahuje 2 mg methotrexátu v 1 ml roztoku. Dávkování na dávkovací stříkačce je uváděno v ml, nikoli v mg.

Přípravek <název přípravku> užívejte k léčbě <indikace vyžadující podání dávky jednou týdně> pouze jednou týdně.

Užití příliš velkého množství přípravku <název přípravku> (methotrexátu) může vést k úmrtí.

Přečtěte si velmi pozorně bod 3 této příbalové informace.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se před užíváním tohoto přípravku svého lékaře nebo lékárníka.

[Vysvětlivka: Nadpis „Důležité upozornění ohledně dávkování přípravku <název přípravku> (methotrexátu)“ a text „pouze jednou týdně“ je třeba uvést **tučně**.

Text „Tento perorální roztok obsahuje 2 mg methotrexátu v 1 ml roztoku. Dávkování na dávkovací stříkačce je uváděno v ml, nikoli v mg.“ se týká pouze perorálních roztoků obsahujících methotrexát a je třeba jej uvést **tučně**.

<Indikace vyžadující podání dávky jednou týdně> : uveďte seznam příslušných indikací (např. revmatoidní artritida, psoriáza atd.)]

- 3. Jak se přípravek <název přípravku> užívá

Doporučená dávka:

Dávka u <indikace vyžadující podání dávky jednou týdně>:

Přípravek <název přípravku> užívejte pouze jednou týdně.

...

Přípravky obsahující methotrexát bez onkologické indikace či indikace pro použití u mimoděložního těhotenství:

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] užívat

Je třeba doplnit tuto kontraindikaci / upravit kontraindikaci takto:

Neužívejte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU]

- **jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“)**

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

Upozornění a opatření

...

Zvláštní preventivní opatření při léčbě přípravkem [NÁZEV PŘÍPRAVKU]

Methotrexát dočasně ovlivňuje tvorbu spermatu a vajíček, přičemž tento účinek je ve většině případů vratný. Methotrexát může způsobit samovolný potrat a závažné vrozené vady. Je nutné, abyste během užívání methotrexátu a alespoň šest měsíců po ukončení léčby neotěhotněla. Viz také bod „Těhotenství, kojení a plodnost“.

...

Těhotenství

Neužívejte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] v průběhu těhotenství, nebo pokud se snažíte otěhotnět. Methotrexát může způsobovat vrozené vady, poškodit nenarozené dítě nebo vést k samovolnému potratu. Je spojen s vrozenými vývojovými vadami lebky, obličeje, srdce a krevních cév, mozku a končetin. Je proto velmi důležité, aby methotrexát nebyl podáván těhotným pacientkám ani pacientkám, které plánují otěhotnět. U žen ve věku, kdy jsou schopny otěhotnět, je nutno před zahájením léčby vyloučit možnost těhotenství, a to pomocí vhodných prostředků, např. těhotenského testu. Při užívání methotrexátu a po dobu minimálně 6 měsíců po ukončení léčby musíte zabránit otěhotnění tím, že budete po celé toto období používat spolehlivou antikoncepci (viz také bod „Upozornění a opatření“).

Jestliže během léčby otěhotníte nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, obraťte se co nejdříve na svého lékaře. Měl by Vás informovat o riziku škodlivých účinků léčby na dítě.

Pokud si přejete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, který Vás před plánovaným zahájením léčby může poslat na konzultaci ke specialistovi.

Plodnost u mužů

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vývojových vad či samovolného potratu, pokud otec užívá methotrexát v dávce nižší než 30 mg/týden. Riziko nicméně nelze zcela vyloučit. Methotrexát může být genotoxický. To znamená, že tento přípravek může způsobovat změny dědičné informace. Methotrexát může ovlivnit tvorbu spermií s případnou možností vzniku vrozených vad. Proto byste se měl během užívání methotrexátu a minimálně 6 měsíců po ukončení léčby vyvarovat početí potomka či darování spermatu.

- 4. Možné nežádoucí účinky

Je třeba doplnit tyto možné nežádoucí účinky:

Velmi vzácné: lymfoproliferativní onemocnění (nadměrná tvorba bílých krvinek)

Není známo: poškození čelistní kosti (druhotně při nadměrné tvorbě bílých krvinek)

Přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou indikací v onkologii:

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] užívat

Je třeba doplnit tuto kontraindikaci / upravit kontraindikaci takto:

Neužívejte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU]

- **jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“)**

Je třeba doplnit toto upozornění / upravit upozornění takto:

Upozornění a opatření

Methotrexát dočasně ovlivňuje tvorbu spermatu a vajíček. Methotrexát může způsobit samovolný potrat a závažné vrozené vady. Je třeba, abyste Vy a Váš partner / Vaše partnerka po dobu léčby methotrexátem a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě. Viz také bod „Těhotenství, kojení a plodnost“.

...

Těhotenství

Neužívejte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU] během těhotenství, pokud Vám jej nepředepsal lékař v rámci onkologické léčby. Methotrexát může způsobovat vrozené vady, poškodit nenarozené dítě nebo vést k samovolnému potratu. Je spojen s vrozenými vývojovými vadami lebky, obličeje, srdce a krevních cév, mozku a končetin. Je proto velmi důležité, aby methotrexát nebyl podáván těhotným ženám ani ženám, které plánují otěhotnět, pokud se nejedná o onkologickou léčbu.

U neonkologických indikací je tudíž nutné u žen ve věku, kdy jsou schopny otěhotnět, vyloučit před zahájením léčby možnost těhotenství, např. pomocí těhotenského testu.

Neužívejte přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU], pokud se snažíte otěhotnět. Je nutné, abyste během léčby methotrexátem a alespoň 6 měsíců po jejím ukončení neotěhotněla. Proto musíte zajistit, že budete po celou tuto dobu používat účinnou antikoncepci (viz také bod „Upozornění a opatření“).

Pokud během léčby otěhotníte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, obraťte se co nejdříve na svého lékaře. Pokud během léčby otěhotníte, je nutné, abyste byla informována o riziku škodlivých účinků na dítě během léčby.

Pokud chcete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem, který Vás před plánovaným zahájením léčby může poslat na konzultaci ke specialistovi.

Plodnost u mužů

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vývojových vad či samovolného potratu, pokud otec užívá methotrexát v dávce nižší než 30 mg/týden. Riziko nicméně nelze zcela vyloučit a neexistují informace ohledně vyšších dávek methotrexátu. Methotrexát může mít genotoxický účinek. To znamená, že tento přípravek může způsobovat změny dědičné

informace. Methotrexát může ovlivnit tvorbu spermií s případnou možností vzniku vrozených vad.

Proto byste se měl během užívání methotrexátu a alespoň 6 měsíců po ukončení léčby vyvarovat početí potomka či darování spermatu. Jelikož léčba methotrexátem ve vyšších dávkách často užívaných k léčbě nádorových onemocnění může způsobit neplodnost a změny dědičné informace, doporučuje se, aby u mužů léčených methotrexátem v dávkách vyšších než 30 mg/týden bylo před zahájením léčby zváženo uchování spermatu (viz také bod „Upozornění a opatření“).

- 4. Možné nežádoucí účinky

Je třeba doplnit tyto možné nežádoucí účinky:

Velmi vzácné: lymfoproliferativní onemocnění (nadměrná tvorba bílých krvinek)

Není známo: poškození čelistní kosti (druhotné při nadměrné tvorbě bílých krvinek)

Příloha III
Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínka/podmínky rozhodnutí o registraci léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni

Je třeba, aby držitel/é rozhodnutí o registraci pro:

- perorální přípravky obsahující methotrexát používané pouze v indikacích vyžadujících podání dávky jednou týdně (např. perorální lékové formy používané pouze u revmatologických/dermatologických onemocnění nebo Crohnovy choroby) a

- perorální přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou indikací vyžadující léčbu jednou týdně a minimálně jednou indikací vyžadující odlišné schéma léčby (např. perorální lékové formy používané u revmatologických/dermatologických onemocnění / Crohnovy choroby a v onkologii)

splnili níže uvedené podmínky ve stanovené době, přičemž příslušné orgány zajistí, aby bylo splněno toto:

<p>na vnějším a vnitřním obalu bylo vizuální upozornění s klíčovými prvky, které upozorní pacienty, že u indikací vyžadujících podání dávky jednou týdně je přípravek třeba užívat jednou týdně.</p> <p><u>Podrobnosti vizuálního upozornění je třeba schválit na vnitrostátní úrovni.</u> Tyto podrobnosti je třeba předložit příslušným vnitrostátním orgánům:</p>	<p>do 1 měsíce od přijetí rozhodnutí Komise.</p>
--	--