

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:

Pokud jde o interakci methotrexátu a oxidu dusného, byly hlášeny případy neurotoxicity po intratekálním podání. Je třeba aktualizovat bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku pro přípravky s minimálně jednou onkologickou indikací a revidovat stávající popis interakce methotrexátu s oxidem dusným.

Byly identifikovány případy nekrózy v místě injekce, které byly následně zhodnoceny jako kauzálně související s předplněnými injekčními stříkačkami a předplněnými pera obsahujícími methotrexát. Držitelé rozhodnutí o registraci pro předplněné injekční stříkačky a předplněná pera obsahující methotrexát musí aktualizovat bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku a o nežádoucí účinek „nekróza v místě vpichu“. Příbalová informace má být aktualizována odpovídajícím způsobem.

Bod 2 příbalové informace pro přípravek s minimálně jednou onkologickou indikací má být aktualizován tak, aby uváděl, že kontraindikace v těhotenství se týká pouze neonkologických indikací.

Skupina CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se methotrexátu skupina 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.

Skupina CHMP doporučuje změnu registrace.

Příloha II

Změny v informacích o **přípravku** pro **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**

Přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou onkologickou indikací:

- Bod 4.5

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

Předplněné injekční stříkačky a předplněná pera obsahující methotrexát:

- Bod 4.8

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: Nekróza v místě vpichu

Změny, které mají být vloženy do **příslušných bodů příbalové** informace (nový text podtržený a **tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~) >

Příbalová informace

Přípravky obsahující methotrexát s minimálně jednou onkologickou indikací:

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

Je třeba doplnit/upravit kontraindikaci takto:

<Neužívejte> <nepoužívejte> přípravek [NÁZEV PŘÍPRAVKU],

- jestliže kojíte a dále v případě neonkologických indikací (**léčba** nenádorových **onemocnění**), jestliže jste těhotná (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“)

Předplněné injekční stříkačky a předplněná pera obsahující methotrexát:

- 4. Možné nežádoucí účinky

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Odumření tkáně v místě vpichu injekce