

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) methotrexátu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o chybách při medikaci, způsobených nedostatečným zaškolením pacientů ohledně manipulace samostatně aplikovaných parenterálních přípravků, dospěl výbor PRAC k závěru, že je třeba u přípravků obsahujících methotrexát, které jsou vhodné pro samostatnou parenterální aplikaci pacienty (tj. předplněných injekčních stříkaček a předplněných per), odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku (bod 4.2 SmPC a bod 3 PIL).

U přípravků bez indikace v onkologii nebo při mimoděložním těhotenství dospěl výbor PRAC k závěru, že pro lepší srozumitelnost je třeba upravit stávající znění v informacích o přípravku (bod 4.5 SmPC) týkající se interakce mezi methotrexátem a oxidem dusným.

Vzhledem k dostupným literárním datům popisujících kožní exfoliaci, spontánním hlášením zahrnujících v některých případech těsnou časovou souvislost a případům pozitivní dechallenge a/nebo případům pozitivní rechallenge je výbor PRAC toho názoru, že příčinná souvislost mezi methotrexátem a kožní exfoliací / exfoliativní dermatitidou je prokázána. Výbor PRAC dospěl k závěru, že u všech přípravků obsahujících methotrexát je na místě aktualizovat bod 4.8 SmPC přidáním nežádoucího účinku „kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida“ s frekvencí „není známo“. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem.

Vzhledem k dostupným údajům o parestezii/hypestezii (neomezující se pouze na končetiny) ze spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti v některých případech, případům pozitivním rechallenge a současným údajům o přípravku, se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším reálná možnost příčinné souvislosti mezi methotrexátem a parestezií/hypestezií (neomezující se pouze na končetiny). Výbor PRAC dospěl k závěru, že u nízkodávkových přípravků obsahujících methotrexát je namístě aktualizovat bod 4.8 SmPC úpravou nebo přidáním nežádoucího účinku „parestezie/hypestezie“ bez omezení na končetiny s frekvencí „velmi vzácné“. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem.

Vzhledem k dostupným údajům o edému ze spontánních hlášení, zahrnujících v některých případech těsnou časovou souvislost a pozitivním případům dechallenge je výbor PRAC toho názoru, že existuje přinejmenším reálná možnost příčinné souvislosti mezi methotrexátem a edémem. Výbor PRAC dospěl k závěru, že u přípravků obsahujících nízkodávkový methotrexát je namístě aktualizovat bod 4.8 SmPC přidáním nežádoucího účinku „edém“ s frekvencí „není známo“. Příbalová informace má být upravena odpovídajícím způsobem.

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 léčivého přípravku obsahujícího / 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 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

Předplněné injekční stříkačky a předplněná pera obsahující methotrexát vhodná k samopodání:

- Bod 4.2

Je třeba vložit toto upozornění:

**Při samopodávání methotrexátu musí být pacienti poučeni a zaškoleni ve správné technice aplikace injekce. První aplikace injekce [přípravek obsahující methotrexát] se musí provádět pod přímým lékařským dohledem.**

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

- Bod 4.5

Interakci je třeba pozměnit takto:

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.

Všechny přípravky obsahující methotrexát:

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky:

**„Kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida“** s frekvencí **„není známo“**

Přípravky obsahující nízkou dávku methotrexátu:

- Bod 4.8

Ve třídě orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ je třeba provést změny u těchto nežádoucích účinků:

**„Parestezie/hypestezie v končetinách“** s frekvencí **„velmi vzácné“**

Do třídy orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek:

**„Edém“** s frekvencí **„není známo“**

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

### **Příbalová informace**

Předplněné injekční stříkačky a předplněná pera obsahující methotrexát vhodná k samopodání:

- 3. Jak se <přípravek obsahující methotrexát> používá

**Na začátku léčby Vám může injekci <přípravek obsahující methotrexát> podat zdravotnický pracovník. Lékař však může rozhodnout, že se můžete naučit, jak si podat injekci <přípravek obsahující methotrexát> sám (sama). Budete patřičně zaškolen(a), jak při tom postupovat. Za žádných okolností byste se neměl(a) pokoušet aplikovat si injekci sám (sama), dokud k tomu nebudete zaškolen(a).**

Všechny přípravky obsahující methotrexát:

- 4. Možné nežádoucí účinky

„Není známo: **zarudnutí a odlupování kůže**“

Přípravky obsahující nízkou dávku methotrexátu:

- 4. Možné nežádoucí účinky

„Velmi vzácné: **pocit necitlivosti nebo mravenčení / snížená citlivost na podněty oproti normálu v rukou a nohou**“

„Není známo: **otok**“