Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2014/02631-REG

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

# NÁZOV LIEKU

Injexate 50 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

# KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 50 mg metotrexátu (vo forme metotrexátu, disodnej soli).

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,15 ml obsahuje 7,5 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,20 ml obsahuje 10 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,25 ml obsahuje 12,5 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,30 ml obsahuje 15 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,35 ml obsahuje 17,5 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,40 ml obsahuje 20 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,45 ml obsahuje 22,5 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,50 ml obsahuje 25 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,55 ml obsahuje 27,5 mg metotrexátu.

1 naplnená injekčná striekačka s objemom 0,60 ml obsahuje 30 mg metotrexátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje < 1 mmol sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

# LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Číry, žltý až hnedý roztok.

pH: medzi 7,0 až 9,0

# KLINICKÉ ÚDAJE

## Terapeutické indikácie

Injexate je indikovaný na liečbu

* aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov,
* polyartritických foriem ťažkej, aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy, keď je odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) nedostatočná,
* ťažkej nezvládnuteľnej invalidizujúcej psoriázy, ktorá dostatočne neodpovedá na iné formy terapie, ako je fototerapia, PUVA a retinoidy, a závažnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov,
* miernej až stredne závažnej Crohnovej choroby buď samostatne, alebo v kombinácii s kortikosteroidmi u dospelých pacientov nereagujúcich dostatočne na liečbu tiopurínmi alebo neznášajúcich tiopuríny.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Injexate smie predpisovať iba lekár, ktorému sú známe rôzne charakteristiky lieku a jeho mechanizmus účinku. Podávanie zabezpečujú zdravotnícki pracovníci. Ak to klinická situácia umožňuje, ošetrujúci lekár môže vo vybraných prípadoch poveriť subkutánnym podávaním samotného pacienta. V takýchto prípadoch je lekár povinný poskytnúť podrobné pokyny na podávanie. Injexate sa injekčne podáva **raz do týždňa**.

Pacient má byť o tomto dávkovaní **jedenkrát do týždňa** explicitne informovaný. Odporúča sa určiť vhodný a stály deň v týždni ako deň podávania injekcie.

Vylučovanie metotrexátu je limitované u pacientov s tretím distribučným priestorom (ascites, pleurálne efúzie). Takíto pacienti si vyžadujú predovšetkým obozretné monitorovanie toxicity a vyžadujú si zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch ukončenie podávania metotrexátu (pozri časť 5.2 a 4.4).

### Dávkovanie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou:

Odporúčaná začiatočná dávka je 7,5 mg metotrexátu **jedenkrát týždenne** podávaná subkutánne. V závislosti na individuálnej aktivite ochorenia a únosnosti lieku pacientom môže byť počiatočná dávka zvýšená postupne o 2,5 mg každý týždeň. Týždňová dávka 25 mg nesmie byť všeobecne presiahnutá. Dávky presahujúce 20 mg/týždeň však súvisia s významným zvýšením toxicity, najmä so supresiou kostnej drene. Odpoveď na liečbu možno očakávať po približne 4 – 8 týždňoch. Po dosiahnutí terapeuticky želaného výsledku sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku.

Dávkovanie u detí a mladistvých do 16 rokov s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy

Deti, ktorých celkový povrch tela tvorí menej ako 0,75 m2, sa nemajú liečiť týmto liekom. Ak sú potrebné nižšie dávky ako 7,5 mg, má sa použiť iný liek.

Odporúčaná dávka je 10 – 15 mg/m² celkového telesného povrchu/**raz týždenne**. V prípadoch, keď liečba nezaberá, možno týždennú dávku zvýšiť až do 20 mg/m² celkového telesného povrchu/**raz týždenne**. Ak sa však dávka zvýši, je indikovaná zvýšená frekvencia sledovania.

Vzhľadom na obmedzenú dostupnosť údajov o intavenóznom podávaní u detí a mladistvých je parenterálne podávanie obmedzené na subkutánnu injekciu.

Pri liečbe detí/mladistvých sa majú pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) vždy obrátiť na špecialistu, reumatológa.

Použitie u detí vo veku < 3 roky sa neodporúča, keďže sú dostupné iba nedostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii (pozri časť 4.4).

### Dávkovanie u pacientov so *psoriasis vulgaris* a psoriatickou artritídou:

Odporúča sa týždeň pred začatím liečby raz týždenne podávať testovaciu dávku 5 – 10 mg parenterálne, aby sa zistili idiosynkratické nežiaduce reakcie. Odporúčaná začiatočná dávka je 7,5 mg metotrexátu **jedenkrát týždenne** podávaná subkutánne. Dávka sa má zvyšovať postupne, ale vo všeobecnosti nesmie presiahnuť týždennú dávku 25 mg metotrexátu. Dávky presahujúce 20 mg týždenne môžu byť spojené s významným zvýšením toxicity, najmä so supresiou kostnej drene. Odpoveď na liečbu možno všeobecne očakávať po približne 2 – 6 týždňoch. Po dosiahnutí terapeuticky želaného výsledku sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku.

Dávka sa má zvyšovať, keď je to nevyhnutné, ale všeobecne sa nemá prekročiť maximálna odporúčaná týždenná dávka 25 mg. V niekoľkých výnimočných prípadoch by mohla byť klinicky opodstatnená vyššia dávka, nemala by sa ale prekročiť maximálna týždenná dávka 30 mg metotrexátu, pretože toxicita sa významne zvyšuje.

### Dávkovanie u pacientov s Crohnovou chorobou:

* Úvodná liečba:

25 mg/týždeň podávaných subkutánne.

Odpoveď na liečbu možno očakávať po približne 8 až 12 týždňoch.

* Udržiavacia liečba:

15 mg/týždeň podávaných subkutánne.

Nie sú dostatočné skúsenosti u pediatrickej populácie, aby bolo možné odporučiť Injexate na liečbu Crohnovej choroby v tejto populácii.

### Pacienti s poškodením funkcie obličiek:

Injexate sa má používať obozretne u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Dávka sa má upraviť nasledovne:

Klírens kreatinínu (ml/min) Dávka

> 50 100 %

20 – 50 50 %

< 20 Injexate sa nesmie používať

Pozri časť 4.3.

### Pacienti s poškodením funkcie pečene:

Metotrexát sa má podávať veľmi obozretne, ak vôbec, pacientom s výrazným súčasným alebo minulým ochorením pečene, najmä ak je spôsobené alkoholom. Ak je hodnota bilirubínu > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotrexát je kontraindikovaný.

Úplný zoznam kontraindikácií, pozri časť 4.3.

### Použitie u starších pacientov:

### U starších pacientov sa má zvážiť zníženie dávky kvôli zníženej funkcii pečene a obličiek a rovnako aj

### zníženým rezervám folátu, ktoré sa vyskytujú vo vyššom veku.

Použitie u pacientov s tretím distribučným priestorom (pleurálne efúzie, ascites):

U pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor, sa môže polčas metotrexátu predĺžiť štvornásobne v porovnaní s normálnou dĺžkou, preto sa môže vyžadovať zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch ukončenie podávania metotrexátu (pozri časť 5.2 a 4.4).

### Dĺžka a spôsob podávania:

Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie.

Je nutné, aby sa použil celý obsah.

Injexate injekčný roztok sa podáva subkutánnou cestou.

O celkovej dĺžke trvania liečby rozhoduje lekár.

Pokyny o subkutánnom použití (pozri časť 6.6).

Poznámka:

Pri zmene z perorálneho podávania na parenterálne sa môže vyžadovať zníženie dávky z dôvodu variabilnej biologickej dostupnosti metotrexátu po perorálnom podávaní.

Podľa súčasných liečebných smerníc možno zvážiť doplnkové podávanie kyseliny listovej.

## Kontraindikácie

Injexate je kontraindikovaný v prípade

* precitlivenosti na metotrexát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
* závažnej poruchy pečene (pozri časť 4.2),
* alkoholovej závislosti,
* závažnej poruchy obličiek (klírens kreatinínu menej ako 20 ml/min, pozri časť 4.2 a časť 4.4),
* už existujúcej krvnej dyskrázie, ako je hypoplázia kostnej drene, leukopénia, trombocytopénia alebo významná anémia,
* závažných, akútnych alebo chronických infekcií, ako sú tuberkulóza, HIV alebo iné syndrómy imunodeficiencie,
* vredov ústnej dutiny a známeho aktívneho gastrointestinálneho vredového ochorenia,
* gravidity, dojčenia (pozri časť 4.6),
* očkovania živými vakcínami v rovnakom čase.

## Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť jasne informovaní, že liečba sa podáva **jedenkrát týždenne**, nie každý deň. Liečení pacienti majú byť pod primeraným dohľadom, aby sa prejavy možných toxických účinkov alebo nežiaducich reakcií mohli určiť a stanoviť s minimálnym zdržaním. Preto má metotrexát podávať len lekár alebo sa má podávať len pod dohľadom lekárov, ktorých vedomosti a skúsenosti zahŕňajú použitie terapie antimetabolitmi. Kvôli možnosti závažných alebo až fatálnych toxických reakcií má lekár pacienta plne informovať o rizikách, ktoré terapia zahŕňa a o odporúčaných bezpečnostných opatreniach.

Použitie u detí vo veku < 3 roky sa neodporúča, keďže sú dostupné iba nedostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii (pozri časť 4.2).

**Odporúčané vyšetrenia a bezpečnostné opatrenia**

### Pred začatím alebo opätovným nasadením terapie metotrexátom po prestávke v liečbe:

Úplný krvný obraz s diferenciálom krvného obrazu a doštičkami, testy pečeňových enzýmov, bilirubínu, albumínu v sére, RTG hrudníka a testy obličkových funkcií. Ak je to klinicky indikované, vylúčenie tuberkulózy a hepatitídy.

### Počas liečby (najmenej raz mesačne počas prvých šiestich mesiacov a potom každé tri mesiace):

Pri zvýšení dávky treba uvažovať aj o zvýšení frekvencie monitorovania.

1. Vyšetrenie úst a hrdla na zmeny sliznice
2. Úplný krvný obraz s diferenciálom krvného obrazu a doštičkami. Hemopoetická supresia spôsobená metotrexátom sa môže objaviť neočakávane a pri zdanlivo bezpečných dávkach. Akékoľvek prudké poklesy v počte bielych krviniek alebo doštičiek indikujú okamžité ukončenie podávania lieku a vhodnú podpornú liečbu. Pacientov treba poučiť, aby nahlásili všetky prejavy a príznaky naznačujúce infekciu. U pacientov súčasne užívajúcich hematotoxické lieky (napr. leflunomid) sa musí sledovať krvný obraz a doštičky.
3. Testy pečeňových funkcií: Osobitnú pozornosť treba venovať objaveniu sa pečeňovej toxicity. Ak je prítomná, alebo ak sa počas liečby vyvinie akákoľvek anomália testov pečeňových funkcií alebo biopsie pečene, liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť. Takéto anomálie sa majú vrátiť do normálu v priebehu dvoch týždňov, po ktorých možno liečbu obnoviť podľa rozhodnutia lekára. Neexistuje dôkaz, ktorý by podporoval použitie biopsie pečene na monitorovanie hepatotoxicity pri reumatologických indikáciách.

U pacientov so psoriázou je potreba biopsie pečene pred alebo počas liečby kontroverzná. Je potrebný ďalší výskum na stanovenie, či séria pečeňových chemických testov alebo propeptidu kolagénu typu III môžu dostatočne zistiť hepatotoxicitu. V jednotlivých prípadoch sa má vykonať hodnotenie a diferencovať medzi pacientmi so žiadnymi rizikovými faktormi a pacientmi s rizikovými faktormi, akými sú predošlá vysoká konzumácia alkoholu, pretrvávajúce zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, anamnéza ochorenia pečene, rodinná anamnéza dedičného ochorenia pečene, diabetes mellitus, obezita, anamnéza významnej expozície hepatotoxickým drogám alebo chemikáliám a predĺžená liečba metotrexátom alebo kumulatívne dávky 1,5 g alebo vyššie.

Kontrola pečeňových enzýmov v sére: Prechodné zvýšenia hodnôt transamináz dvoj- až trojnásobne oproti hornej hranici normálnych hodnôt boli pacientmi hlásené vo frekvencii 13 – 20 %. V prípade trvalého zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov sa má zvážiť redukcia dávky alebo ukončenie liečby.

Kvôli možnému toxickému účinku na pečeň sa počas liečby metotrexátom nemajú používať ďalšie hepatotoxické lieky, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné a konzumácii alkoholu je potrebné sa vyhýbať alebo ju výrazne znížiť (pozri časť 4.5). Bližšie monitorovanie pečeňových enzýmov sa má vykonať u pacientov užívajúcich súčasne iné hepatotoxické lieky (napr. leflunomid). Rovnaké fakty treba vziať do úvahy pri simultánnom podávaní hematotoxických liekov (napr. leflunomid).

1. Obličkové funkcie sa majú sledovať pomocou testov obličkových funkcií a rozboru moča (pozri časť 4.2 a 4.3).

Keďže metotrexát sa vylučuje najmä obličkami, očakávajú sa zvýšené koncentrácie v sére v prípade poruchy obličiek, ktoré môžu viesť k závažným nežiaducim účinkom.

Kde môžu byť obličkové funkcie porušené (napr. u starších pacientov), monitorovanie sa má uskutočniť častejšie. Toto platí hlavne vtedy, keď sú lieky pôsobiace na vylučovanie metotrexátu podávané súčasne a spôsobujú poškodenie obličiek (napr. nesteroidné protizápalové lieky) alebo môžu potenciálne viesť k poškodeniu tvorby krvi. Dehydratácia môže tiež zvýšiť intenzitu toxicity metotrexátu.

1. Vyšetrenie respiračného systému: Bdelé pozorovanie príznakov poškodenia funkcie pľúc a ak je to nevyhnutné, test pľúcnych funkcií. Pulmonálne postihnutie si vyžaduje rýchlu diagnózu a vysadenie metotrexátu. Pulmonálne príznaky (najmä suchý, neproduktívny kašeľ) alebo nešpecifická pneumotitída, ktoré sa objavujú počas liečby metotrexátom, môžu byť indikátorom potenciálne nebezpečnej lézie a vyžadujú si prerušenie liečby a opatrné vyšetrovanie. Vyskytnúť sa môže akútna alebo chronická intersticiálna pneumotitída, často spojená s krvnou eozinofíliou, a hlásené boli úmrtia. Hoci je to klinicky variabilné, u typického pacienta sa ochorenie pľúc indukované metotrexátom prejavuje horúčkou, kašľom, dyspnoe, hypoxémiou a infiltrátom na

RTG hrudníka, infekciu je potrebné vylúčiť. Pulmonálne postihnutie si vyžaduje rýchlu diagnózu a ukončenie liečby metotrexátom. Takáto lézia sa môže objaviť u všetkých dávkovaní.

1. Metotrexát môže, kvôli jeho účinku na imunitný systém, zhoršiť odpoveď na výsledky vakcinácie a ovplyvniť výsledky imunologických testov. Osobitná pozornosť je tiež potrebná, ak sú prítomné inaktívne, chronické infekcie (napr. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitída B alebo C) z dôvodu možnej aktivácie. Očkovanie živými vakcínami sa nesmie vykonávať pri liečbe metotrexátom.

U pacientov liečených nízkou dávkou metotrexátu sa môžu vyskytnúť malígne lymfómy, a vtedy musí byť terapia prerušená. Zlyhanie prejavov znakov spontánnej regresie lymfómu si vyžaduje iniciáciu cytotoxickej liečby.

Bolo hlásené, že súčasné podávanie antagonistov folátu ako je trimetoprim/sulfametoxazol spôsobuje v zriedkavých prípadoch akútnu megaloblastickú pancytopéniu.

Pri liečbe metotrexátom sa môže znovu objaviť dermatitída indukovaná radiáciou a spálenie slnkom (tzv. “recall” reakcia). Psoriatické lézie sa môžu zhoršiť počas žiarenia UV lúčmi a simultánneho podávania metotrexátu.

Vylučovanie metotrexátu je znížené u pacientov s tretím distribučným priestorom (ascites, pleurálne efúzie). Takíto pacienti si vyžadujú predovšetkým obozretné monitorovanie toxicity a vyžadujú si zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch ukončenie podávania metotrexátu. Pleurálne efúzie a ascites sa majú drenážou odviesť pred začatím liečby metotrexátom (pozri časť 5.2).

Toxickými účinkami môžu byť hnačka a ulceratívna stomatitída a vyžadujú si prerušenie liečby, inak sa môže objaviť hemoragická enteritída a úmrtie z dôvodu perforácie čreva.

Vitamínové preparáty a iné produkty obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu.

Pri liečbe psoriázy má byť podávanie metotrexátu obmedzené len na liečbu ťažkej nezvládnuteľnej invalidizujúcej psoriázy, ktorá neodpovedá adekvátne na iné formy liečby, ale len keď je diagnóza určená biopsiou a/alebo po dermatologickej konzultácii.

U onkologických pacientov dostávajúcich terapiu metotrexátom bola hlásená encefalopatia/leukoencefalopatia, ktorá sa nedá vylúčiť v liečbe metotrexátom pri neonkologických indikáciach.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Neprítomnosť gravidity má byť potvrdená predtým, než je podávaný metotrexát. Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, potrat a defekty plodu. Metotrexát ovplyvňuje spermatogenézu a oogenézu počas jeho podávania, čo môže vyústiť do zníženej fertility. Tieto účinky sa ukazujú byť reverzibilné po ukončení liečby. Počas liečby a najmenej šesť mesiacov po jej ukončení sa má používať účinná antikoncepcia u mužov i žien. Možné riziká účinkov na reprodukciu majú byť s pacientami vo fertilnom veku prediskutované a ich partneri majú byť vhodne poučení (pozri časť 4.6).

## Liekové a iné interakcie

### Alkohol, hepatotoxické lieky, hematotoxické lieky

Možnosť, že metotrexát preukáže hepatotoxický účinok, sa zvyšuje pri pravidelnej konzumácii alkoholu a keď sa v rovnakom čase používajú iné hepatotoxické lieky (pozri časť 4.4). Pacienti súbežne užívajúci iné hepatotoxické lieky (napr. leflunomid) majú byť monitorovaní so špeciálnou starostlivosťou. To isté treba vziať do úvahy pri simultánnom podávaní hematotoxických liekov (napr. leflunomid, azatioprin, retinoidy, sulfasalazín). Výskyt pancytopénie a hepatotoxicity sa môže zvýšiť, keď je leflunomid kombinovaný s metotrexátom.

Kombinovaná liečba metotrexátu a retinoidov, ako acitretin alebo etretinát, zvyšuje riziko hepatotoxicity.

### Perorálne antibiotiká

Perorálne antibiotiká ako tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká môžu interferovať s enterohepatálnou cirkuláciou cestou inhibície črevnej flóry alebo supresiou bakteriálneho metabolizmu.

### Antibiotiká

Antibiotiká ako penicilíny, glykopeptidy, sulfónamidy, ciprofloxacín a cefalotín môžu v jednotlivých prípadoch znížiť renálny klírens metotrexátu, a tak sa môžu objaviť zvýšené koncentrácie metotrexátu v sére so simultánnou hematologickou a gastrointestinálnou toxicitou.

### Lieky s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny

Metotrexát sa viaže na plazmatické bielkoviny a môže byť vytlačený inými liekmi, ktoré sa viažu na proteíny, ako sú salicyláty, hypoglykemiká, diuretiká, sulfónamidy, difenylhydantoíny, tetracyklíny, chloramfenikol a kyselina para-aminobenzoová a protizápalové liečivá na báze kyselín, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, ak sa užívajú súčasne.

### Probenecid, slabé organické kyseliny, pyrazoly a nesteroidné protizápalové liečivá

Probenecid, slabé organické kyseliny, ako sú kľučkové diuretiká a pyrazoly (fenylbutazón), môžu znížiť vylučovanie metotrexátu a možno predpokladať zvýšené sérové koncentrácie , ktoré indukujú zvýšenú hematologickú toxicitu. Existuje aj možnosť zvýšenej toxicity, keď sa kombinujú nízke dávky metotrexátu s nesteroidnými protizápalovými liekmi alebo salicylátmi.

### Lieky s nežiaducimi účinkami na kostnú dreň

V prípade liečby liekmi, ktoré môžu mať nežiaduce reakcie na kostnú dreň (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamín), má byť venovaná pozornosť možnosti závažného poškodenia krvotvorby.

### Lieky, ktoré spôsobujú nedostatok folátov

Súčasné podávanie liekov, ktoré spôsobujú nedostatok folátov (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol) môže viesť k zvýšenej toxicite metotrexátu. Osobitná starostlivosť sa preto odporúča v prípade existujúceho nedostatku kyseliny listovej.

### Produkty obsahujúce kyselinu listovú alebo kyselinu folínovú

Vitamínové preparáty alebo iné lieky obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu.

### Iné antireumatické lieky

Zvýšenie toxických účinkov metotrexátu sa vo všeobecnosti neočakáva, keď sa metotrexát podáva súbežne s inými antireumatickými liekmi (napr. zlúčeniny zlata, penicilamín, hydroxychlorochinón, sulfasalazín, azatioprin, cyklosporín).

### Sulfasalazín

Hoci kombinácia metotrexátu a sulfasalazínu môže spôsobiť zvýšenie účinnosti metotrexátu a výsledne viac nežiaducich účinkov z dôvodu inhibície syntézy kyseliny listovej cez sulfasalazín, takéto nežiaduce účinky boli pozorované len v zriedkavých jednotlivých prípadoch v priebehu niekoľkých štúdií.

Merkaptopurín

Metotrexát zvyšuje hladiny merkaptopurínu v plazme. Kombinácia metotrexátu a merkaptopurínu si preto môže vyžadovať úpravu dávky.

### Inhibítory protónovej pumpy

Súčasné podávanie inhibítorov protónovej pumpy ako omeprazol alebo pantoprazol môže viesť k interakciám: súčasné podávanie metotrexátu a omeprazolu viedlo k oneskorenému vylučovaniu metotrexátu obličkami. V kombinácii s pantoprazolom bolo v jednom prípade hlásené inhibované vylučovanie metabolitu 7‑hydroxymetotrexátu obličkami s myalgiou a triaškou.

Teofylín

Metotrexát môže znížiť klírens teofylínu. Hladiny teofylínu majú byť sledované, ak sa užíva súbežne s metotrexátom.

### Nápoje s obsahom kofeínu alebo teofylínu

Počas liečby metotrexátom je potrebné sa vyhýbať nadmernej konzumácii nápojov s obsahom kofeínu alebo teofylínu (káva, nealkoholické nápoje s obsahom kofeínu, čierny čaj).

## Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Injexate je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu metotrexátu (pozri časť 5.3). Metotrexát sa ukázal ako teratogénny u ľudí; boli hlásené prípady úmrtia plodu a/alebo kongenitálnych abnormalít. Expozícia limitovaného počtu gravidných žien (42) viedla k zvýšenému výskytu (1:14) malformácií (kraniálnych, kardiovaskulárnych a malformácií končatín). Ak bola liečba metotrexátom ukončená pred počatím, boli hlásené normálne gravidity. Ženy nesmú otehotnieť počas liečby metotrexátom. V prípade, že ženy otehotnejú počas liečby, vyžaduje sa zdravotnícke poradenstvo o riziku nežiaducich reakcií pre dieťa, ktoré súvisí s liečbou metotrexátom. Preto pacienti v sexuálne zrelom veku (ženy a muži) musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Injexate a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.4).

U žien vo fertilnom veku musí byť tehotenstvo pomocou zaručených metód s určitosťou vylúčené, napr. tehotenským testom pred začatím liečby.

Dojčenie

Metotrexát sa vylučuje do materského mlieka v koncentráciách, ktoré sú rizikové pre dojča, a preto sa má dojčenie pred podávaním a počas podávania prerušiť.

Fertilita

Keďže metotrexát môže byť genotoxický, odporúča sa všetkým ženám, ktoré chcú otehotnieť, ak je to možné už pred začatím liečby konzultácia s genetickým poradenským centrom a mužom, aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti uchovania spermií.

## Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas liečby sa môžu objaviť centrálne nervové príznaky, ako je únava a závrat. Injexate má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## Nežiaduce účinky

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky sú supresia krvotvorného systému a gastrointestinálne poruchy.

Nasledovné názvy sa používajú na zoradenie nežiaducich účinkov podľa frekvencie:

Veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov)

### Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Veľmi zriedkavé: Boli hlásené jednotlivé prípady lymfómu, ktorý v mnohých prípadoch ustúpil po tom, čo bola liečba metotrexátom prerušená. V nedávnej štúdii sa nepotvrdilo, že liečba metotrexátom zvyšuje výskyt lymfómov.

### Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia, anémia, trombopénia.

Menej časté: pancytopénia.

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, závažné stavy depresie kostnej drene.

### Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: precipitácia diabetu.

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, únava, ospalosť.

Menej časté: závrat, zmätenosť, depresia.

Veľmi zriedkavé: poškodenie zraku, bolesť, muskulárna asténia alebo parestézia v končatinách, zmeny vo vnímaní chuti (kovová pachuť), kŕče, meningitída, paralýza.

Neznáme: leukoencefalopatia

### Poruchy oka

Zriedkavé: zrakové poruchy.

Veľmi zriedkavé: retinopatia.

### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: perikarditída, perikardiálny výpotok, perikardiálna tamponáda.

### Poruchy ciev

Zriedkavé: hypotenzia, tromboembolické príhody.

### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: pneumónia, intersticiálna alveolitída/pneumonitída často spojená s eozinofíliou. Príznaky poukazujúce na možné závažné poškodenie pľúc (intersticiálna pneumonitída) sú: suchý, neproduktívny kašeľ, dyspnoe a horúčka.

Zriedkavé: fibróza pľúc, pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*, dyspnoe a bronchiálna astma, pleurálny výpotok.

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: stomatitída, dyspepsia, nauzea, strata chuti do jedla.

Časté: orálne vredy, hnačka.

Menej časté: faryngitída, enteritída, vracanie.

Zriedkavé: gastrointestinálne vredy.

Veľmi zriedkavé: hemateméza, hematorea, toxický megakolón.

Poruchy pečene a žlčových ciest (pozri časť 4.4)

Veľmi časté: zvýšené hladiny transaminázy.

Menej časté: cirhóza, fibróza a steatóza, zníženie hladín sérového albumínu.

Zriedkavé: akútna hepatitída.

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene.

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: exantém, erytém, pruritus.

Menej časté: fotosenzibilizácia, vypadávanie vlasov, zvýšenie počtu reumatických uzlíkov, herpes zoster, vasculitída, herpetiformné výsevy na koži, urtikária.

Zriedkavé: zvýšená pigmentácia, akné, ekchymóza.

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), zvýšené pigmentačné zmeny na nechtoch, akútna paronychia, furunkulóza, teleangiektázia.

### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: artralgia, myalgia, osteoporóza.

### Poruchy obličiek a močovej ciest

Menej časté: zápal a ulcerácia močového mechúra, poškodenie obličiek, poruchy močenia.

Zriedkavé: zlyhanie obličiek, oligúria, anúria, poruchy rovnováhy elektrolytov.

### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: zápal a ulcerácia vagíny.

Veľmi zriedkavé: strata libida, impotencia, gynekomastia, oligospermia, menštruačné poruchy, vaginálny výtok.

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: alergické reakcie, anafylaktický šok, alergická vaskulitída, horúčka, konjunktivitída, infekcia, sepsa, zhoršenie hojenia rán, hypogamaglobulinémia.

Výskyt a stupeň závažnosti nežiaducich účinkov závisia od dávkovania a frekvencie podávania. Keďže sa však závažné nežiaduce účinky môžu objaviť aj pri nižších dávkach, je potrebné, aby lekár sledoval pacientov pravidelne v krátkych intervaloch.

Subkutánna aplikácia metotrexátu je lokálne dobre tolerovaná. Boli pozorované iba mierne miestne kožné reakcie (ako je pocit pálenia, erytém, opuch, zmena zafarbenia kože, pruritus, silnejšie svrbenie, bolesť), ktoré počas liečby ustúpili.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

## Predávkovanie

1. Príznaky predávkovania

Toxicita metotrexátu postihuje najmä krvotvorný systém.

b) Liečebné opatrenia v prípade predávkovania

Kalciumfolinát je špecifické antidotum na neutralizáciu toxických nežiaducich účinkov metotrexátu.

V prípade neúmyselného predávkovania je potrebné do jednej hodiny intravenózne alebo intramuskulárne podávať kalciumfolinát v rovnakom alebo vyššom množstve, ako bola toxická dávka metotrexátu, a pokračovať v dávkovaní dovtedy, pokiaľ sérové hladiny metotrexátu poklesnú pod 10‑7 mol/l.

V prípade masívneho predávkovania môže byť nevyhnutná hydratácia a alkalizácia moču, aby sa zabránilo precipitácii metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v obličkových tubuloch. Ani hemodialýza, ani peritoneálna dialýza nepreukázali zlepšenie vylučovania metotrexátu. Efektívny klírens metotrexátu bol hlásený pri akútnej, intermitentnej hemodialýze s použitím vysoko priepustných techník.

# FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA01

Antireumatikum na liečbu chronických, zápalových reumatických ochorení a polyartritických foriem juvenilnej idiopatickej artritídy. Imunomodulačný a protizápalový liek na liečbu Crohnovej choroby.

Mechanizmus účinku

Metotrexát je antagonistom kyseliny listovej, ktorý patrí do skupiny cytostatík známych ako antimetabolity. Pôsobí kompetitívnou inhibíciou enzýmu dihydrofolátreduktázy, a tak inhibuje syntézu deoxyribonukleovej kyseliny (DNK). Doteraz nebolo objasnené, či účinnosť metotrexátu v liečbe psoriázy, psoriatickej artritídy, chronickej polyartritídy a Crohnovej choroby je spôsobená protizápalovým alebo imunosupresívnym účinkom a v akom rozsahu prispieva k týmto účinkom metotrexátom vyvolané zvýšenie koncentrácie extracelulárneho adenozínu v miestach zápalu.

Medzinárodné klinické smernice popisujú používanie metotrexátu ako alternatívnej voľby pre pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí neznášajú alebo nereagovali na imunomodulačné lieky prvej línie, ako napríklad azatioprín (AZA) alebo 6‑merkaptopurín (6‑MP).

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiách vykonaných s metotrexátom pri liečbe Crohnovej choroby s kumulatívnymi dávkami nepreukázali odlišný bezpečnostný profil metotrexátu v porovnaní s profilom, ktorý je už známy. Preto sa musia pri používaní metotrexátu na liečbu Crohnovej choroby vykonať podobné opatrenia ako pri iných reumatických a nereumatických indikáciách metotrexátu (pozri časti 4.4 a 4.6).

## Farmakokinetické vlastnosti

**Absorbcia**

Biologická dostupnosť po subkutánnej, intravenóznej a intramuskulárnej injekcií je porovnateľná a blíži sa k 100%.

**Distribúcia**

Približne 50% metotrexátu sa viaže na proteíny séra. Po distribúcii do telesných tkanív sa vysoké koncentrácie vo forme polyglutamátov nachádzajú najmä v pečeni, obličiek a v slezine, kde sa môžu udržiavať týždne alebo mesiace. Keď sa podáva v nízkych dávkach, metotrexát prechádza v malých množstvách do likvoru.

**Biotransformácia**

Približne 10% podávanej dávky metotrexátu sa metabolizuje intrahepatálne. Hlavný metabolit je

7-hydroxymetotrexát.

**Eliminácia**

Metotrexát sa vylučuje hlavne v nezmenenej forme, prevažne obličkami, glomerulárnou filtráciou a aktívnou sekréciou v proximálnych tubuloch.

Približne 5 – 20 % metotrexátu a 1 – 5 % 7‑hydroxymetotrexátu sa vylučuje žlčou. Existuje zreteľný enterohepatálny obeh.

Terminálny polčas je v priemere 6-7 hodín a vyznačuje sa značnou variabilitou (3 – 17 hodín).

Polčas sa môže predĺžiť na štvornásobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor (pleurálny výpotok, ascites).

Špeciálne populácie

V prípade renálnej insuficiencie je eliminácia signifikantne oneskorená. Porucha eliminácie s ohľadom na hepatálnu insuficienciu nie je známa.

## Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách ukázali, že metotrexát zhoršuje fertilitu, je embryo- a fetotoxický a teratogénny. Metotrexát je mutagénny *in vivo* a *in vitro.* Keďže sa nevykonali konvenčné štúdie karcinogenity a údaje zo štúdií chronickej toxicity u potkanov sú nekonzistentné, metotrexát **nie je klasifikovateľný** v oblasti karcinogenity u ľudí.

# FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda na injekciu

## Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## Čas použiteľnosti

18 mesiacov

## Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30°C. Uchovávajte naplnené injekčné striekačky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## Druh obalu a obsah balenia

### Druh obalu:

Naplnené injekčné striekačky z číreho skla (typ I) s objemom 1 ml so vsadenou injekčnou ihlou pokrytou neohybným krytom. Gumové uzávery z chlórbutylovej gumy (typ I) a polypropylénové tyčinky vložené do uzáveru pre vytvorenie piestu injekčnej striekačky.

### Veľkosti balenia:

Naplnené injekčné striekačky so vsadenou injekčnou ihlou pokrytou neohybným krytom s objemom 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml a 0,40 ml: balené po 1, 2, 4, 5, 6, 10, 12 a 24.

Naplnené injekčné striekačky so vsadenou injekčnou ihlou pokrytou neohybným krytom s objemom

0,25 ml, 0,35 ml, 0,45 ml, 0,55 ml and 0,60 ml: balené po 1, 4, 5, 6 a 12.

Naplnené injekčné striekačky so vsadenou injekčnou ihlou pokrytou neohybným krytom s objemom

0,50 ml: balené po 1, 2, 4, 5, 6, 10 a 12.

Všetky veľkosti balenia sú dostupné s ciachovaním. Naplnené injekčné striekačky sú dostupné s blistrovým balením a bez neho.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie s liekom a likvidácia musia byť v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky. Tehotné zdravotnícke pracovníčky nemajú s liekom Injexate manipulovať a/alebo ho podávať.

Injexate nesmie prísť do kontaktu s kožou alebo sliznicou. V prípade kontaminácie sa musí postihnuté miesto ihneď opláchnuť dostatočným množstvom vody.

Len na jednorazové použitie, prosím použite celý obsah.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Návod na subkutánne použitie**

Najlepšie miesta vpichu injekcie sú:

- horná časť stehna,

- brucho, okrem oblasti v okolí pupka.

1. Vyčistite oblasť v okolí vybraného miesta vpichu injekcie (napr. pomocou priloženého alkoholového tampónu).
2. Odstráňte ochranný kryt, čo najskôr.
3. Jemným stlačením oblasti v mieste vpichu injekcie vytvorte kožnú riasu.
4. Riasu držte stlačenú, až pokiaľ z pokožky neodstránite striekačku po podávaní injekcie.
5. Ihlu úplne zatlačte do pokožky v 90-stupňovom uhle.
6. Pomaly zatlačte piest a celý obsah vstreknite pod pokožku. Striekačku odstráňte z pokožky v rovnakom 90-stupňovom uhle.

Prosím dbajte na to, že treba použiť celý obsah striekačky, tento liek nie je určený na parciálne dávkovanie.

# DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Limited

Sage House, 319 Pinner Road,

North Harrow,Middlesex, HA1 4HF,,

Veľká Británia

# REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. číslo: 29/0462/15-S

# DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

# DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2015