

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

FOXIEMO 7,5 mg  
FOXIEMO 10 mg  
FOXIEMO 15 mg  
FOXIEMO 20 mg  
FOXIEMO 25 mg  
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 37,5 mg metotrexátu.

Každá injekčná striekačka s 0,200 ml obsahuje 7,5 mg metotrexátu.  
Každá injekčná striekačka s 0,267 ml obsahuje 10 mg metotrexátu.  
Každá injekčná striekačka s 0,400 ml obsahuje 15 mg metotrexátu.  
Každá injekčná striekačka s 0,533 ml obsahuje 20 mg metotrexátu.  
Každá injekčná striekačka s 0,667 ml obsahuje 25 mg metotrexátu.

Okrem toho tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Číry žltkastý roztok, pH 7,0 – 9,0, osmolalita približne 250 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

FOXIEMO je indikovaný na liečbu:

- aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov,
- polyartritických foriem závažnej aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA), keď odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) je nedostatočná,
- závažnej nezvládnuteľnej invalidizujúcej *psoriasis vulgaris*, ktorá dostatočne neodpovedá na liečbu, a závažnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov,
- miernej až stredne závažnej Crohnovej choroby buď ako monoterapia, alebo v kombinácii s kortikosteroidmi u dospelých pacientov nereagujúcich alebo netolerujúcich tiopuríny.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

FOXIEMO majú predpisovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s používaním metotrexátu a plne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.

Podanie majú bežne zabezpečovať zdravotnícki pracovníci. Ak to klinická situácia umožňuje, ošetrojúci lekár môže vo vybraných prípadoch poveriť subkutánnym podaním samotného pacienta.

V takýchto prípadoch je lekár povinný poskytnúť podrobné pokyny o podávaní. FOXIEMO injekčný roztok sa podáva **jedenkrát týždenne**.

Pacienti musia byť poučení a vyškolení ohľadom správnej techniky podávania injekcie v prípade samopodávania metotrexátu. Prvé podanie FOXIEMA injekčného roztoku sa má uskutočniť pod priamym dohľadom lekára.

#### **Dôležité upozornenie o dávkovaní FOXIEMA**

Pri liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, *psoriasis vulgaris* a psoriatickej artritídy a Crohnovej choroby sa FOXIEMO používa **len jedenkrát týždenne**. Chyby v dávkovaní pri používaní FOXIEMA môžu mať za následok závažné nežiaduce reakcie, vrátane smrti. Veľmi pozorne si prečítajte túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Pacient má byť o dávkovaní **jedenkrát týždenne** presne informovaný. Odporúča sa určiť stály a vhodný deň v týždni ako deň podania injekcie.

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

#### Dávkovanie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu **jedenkrát týždenne**, podaná subkutánne. V závislosti od individuálnej aktivity ochorenia a znášanlivosti u pacienta môže byť začiatková dávka zvyšovaná postupne o 2,5 mg každý týždeň. Týždenná dávka 25 mg nesmie byť vo všeobecnosti 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 (vo veku 3 rokov a starších) a dospievajúcich mladších ako 16 rokov s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA)

Odporúčaná dávka je 10 – 15 mg/m<sup>2</sup> celkovej plochy povrchu tela/**jedenkrát týždenne**, podaná subkutánne. V prípadoch, keď liečba nezaberá, možno týždennú dávku zvýšiť až do 20 mg/m<sup>2</sup> celkovej plochy povrchu tela/**jedenkrát týždenne**. Ak sa však dávka zvýši, je indikovaná zvýšená frekvencia sledovania.

Pacienti s JIA majú byť vždy odoslaní k reumatológovi so špecializáciou na liečbu detí a dospievajúcich.

Použitie u detí mladších ako 3 roky sa neodporúča, pretože 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 podať testovaciu dávku 5 – 10 mg parenterálne, aby sa zistili idiosynkratické nežiaduce reakcie. Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu **jedenkrát týždenne**, podaná 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 podľa potreby, ale vo všeobecnosti nemá presiahnuť maximálnu odporúčanú dávku 25 mg. V niektorých osobitných prípadoch môže byť vyššia dávka zdôvodniteľná, ale nemá presiahnuť maximálnu týždennú dávku 30 mg metotrexátu, pretože toxicita značne narastá.

#### Dávkovanie u pacientov s Crohnovou chorobou

- Úvodná liečba:  
25 mg/týždeň podávaných subkutánne.

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

- Udržiavacia liečba:  
15 mg/týždeň podávaných subkutánne.

Nie sú dostatočné skúsenosti s pediatrickou populáciou, aby bolo možné odporučiť FOXIEMO injekčný roztok na liečbu Crohnovej choroby v tejto populácii.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Metotrexát sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dávka má byť upravená nasledovne:

Klírens kreatinínu > 50 ml/min	100 %
Klírens kreatinínu 20 – 50 ml/min	50 %
Klírens kreatinínu < 20 ml/min	FOXIEMO sa nesmie použiť.

Pozri časť 4.3.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Metotrexát sa má podávať s veľkou opatnosťou, ak vôbec, u pacientov s výrazným prebiehajúcim ochorením pečene alebo s takýmto ochorením v anamnéze, zvlášť ak je spôsobené alkoholom. Ak je bilirubín > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), metotrexát je kontraindikovaný.

Pozri tiež časť 4.3.

#### Použitie u starších pacientov

U starších pacientov sa má zvážiť zníženie dávky pre zníženú funkciu pečene a obličiek, ako aj pre znížené zásoby folátu, k čomu dochádza so stúpajúcim vekom.

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

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

#### Spôsob podávania

Liek je určený len na jednorazové použitie.

FOXIEMO injekčný roztok sa má podávať len subkutánne, pretože injekčná striekačka má zabudovanú s. c. ihlu.

O celkovej dĺžke liečby rozhodne lekár.

#### Poznámka:

Pri prechode z perorálneho spôsobu podávania na parenterálny môže byť potrebné zníženie dávky z dôvodu premenlivej biologickej dostupnosti metotrexátu po perorálnom podaní.

V súlade so súčasnými liečebnými postupmi sa môže zvážiť suplementácia kyselinou listovou.

### **4.3 Kontraindikácie**

FOXIEMO injekčný roztok je kontraindikovaný v prípade:

- precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažnej poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.2),
- alkoholovej závislosti,
- závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 20 ml/min, pozri časti 4.2 a 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 známej aktívnej gastrointestinálnej vredovej choroby,
- tehotenstva, dojčenia (pozri časť 4.6),
- očkovania živými vakcínami v rovnakom čase.

#### 4.4 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 príznaky 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 liečby antimetabolitmi. Kvôli možnosti závažných alebo až fatálnych toxických reakcií má lekár pacienta plne informovať o rizikách, ktoré liečba zahŕňa, a o odporúčaných bezpečnostných opatreniach.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov užívajúcich metotrexát, väčšinou v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). PML môže byť smrteľná a treba ju zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov s novým nástupom alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými príznakmi.

##### Pediatrická populácia

Použitie u detí mladších ako 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 začatím liečby metotrexátom po prestávke:

Kompletný krvný obraz vrátane krvných doštičiek s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, 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 pre zmeny na slizniciach.
2. Kompletný krvný obraz vrátane krvných doštičiek s diferenciálnym rozpočtom leukocytov. Hemopoetická supresia spôsobená metotrexátom sa môže objaviť neočakávane a pri zdánlivo 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 súbežne užívajúcich hematotoxické lieky (napr. leflunomid) sa má dôsledne sledovať krvný obraz a krvné doštičky.
3. Testy pečeňových funkcií: Liečba sa nemá začať alebo sa má ukončiť, ak sú prítomné pretrvávajúce alebo výrazné abnormality v testoch pečeňových funkcií, iných neinvazívnych vyšetreniach fibrózy pečene alebo v biopsiách pečene.  
U pacientov boli hlásené prechodné zvýšenia transamináz dvoj- až trojnásobne oproti hornej hranici normálnych hodnôt s frekvenciou 13-20 %. Pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo zníženie albumínu v sére môže naznačovať závažnú hepatotoxicitu. V prípade pretrvávajúceho zvýšenia pečeňových enzýmov sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Histologickým zmenám, fibróze a zriedkavejšie cirhóze pečene nemusia predchádzať abnormálne hodnoty testov pečeňových funkcií. Sú prípady cirhózy, keď sú transaminázy v norme. Preto sa majú zvážiť okrem testov pečeňových funkcií aj neinvazívne diagnostické metódy sledovania stavu pečene. Biopsia pečene sa má zvážiť individuálne s ohľadom na pacientove komorbidity, anamnézu a riziká súvisiace s biopsiou. Rizikové faktory hepatotoxicity zahŕňajú nadmerné predošlé požívanie alkoholu, pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov, ochorenie pečene v anamnéze, dedičné poruchy pečene v rodinnej anamnéze, diabetes mellitus, obezitu a predchádzajúci kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami a dlhotrvajúcu liečbu metotrexátom.

Ďalšie hepatotoxické lieky sa nemajú podávať počas liečby metotrexátom, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5).

U pacientov súbežne užívajúcich iné hepatotoxické lieky sa má pristúpiť k dôslednejšiemu sledovaniu pečenejých enzýmov.

Zvýšená pozornosť má byť venovaná pacientom s diabetom mellitus závislým od inzulínu, pretože počas liečby metotrexátom sa v ojedinelých prípadoch vyvinula cirhóza pečene bez akéhokoľvek zvýšenia transamináz.

4. Obličkové funkcie sa majú sledovať pomocou testov obličkových funkcií a rozboru moču (pozri časti 4.2 a 4.3).

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

V prípade poruchy funkcie obličiek (napr. u starších pacientov), monitorovanie sa má uskutočniť častejšie. Toto platí hlavne vtedy, ak sú súbežne podávané lieky pôsobiace na vylučovanie metotrexátu a spôsobujú poškodenie obličiek (napr. nesteroidné protizápalové lieky) alebo môžu potenciálne viesť k poruche krvotvorby. Dehydratácia môže tiež zvýšiť intenzitu toxicity metotrexátu.

5. Vyšetrenie respiračného systému: pozorné sledovanie príznakov poruchy funkcie pľúc, a ak je to nevyhnutné, test pľúcnych funkcií. Poškodenie pľúc vyžaduje rýchlu diagnózu a vysadenie metotrexátu. Pulmonálne príznaky (najmä suchý, neproduktívny kašeľ) alebo nešpecifická pneumonitída, ktoré sa objavujú počas liečby metotrexátom, môžu byť indikátorom potenciálne nebezpečnej lézie a vyžadujú prerušenie liečby a starostlivé vyšetrenie. Vyskytnúť sa môže akútna alebo chronická intersticiálna pneumonitída, často spojená s eozinofiliou, a hlásené boli úmrtia. Hoci je to klinicky premenlivé, u typického pacienta sa ochorenie pľúc indukované metotrexátom prejavuje horúčkou, kašľom, dyspnoe, hypoxémiou a infiltrátmi na RTG hrudníka, je potrebné vylúčiť infekciu. Poškodenie pľúc vyžaduje rýchlu diagnózu a ukončenie liečby metotrexátom. Lézia sa môže objaviť pri všetkých dávkach.

Okrem toho bolo hlásené krvácanie v pľúcnych alveolách pri používaní metotrexátu v reumatologických a súvisiacich indikáciách. Táto príhoda môže tiež súvisieť s vaskulitídou a inými komorbiditami. Pri podozrení na krvácanie v pľúcnych alveolách je potrebné zvážiť rýchle vyšetrenie na potvrdenie diagnózy.

6. Metotrexát môže, kvôli jeho účinku na imunitný systém, zhoršiť odpoveď na vakcináciu 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 nožnej aktivácie. Počas liečby metotrexátom sa nesmie očkovať živými vakcínami.

U pacientov liečených nízkou dávkou metotrexátu sa môžu vyskytnúť malígne lymfómy, vtedy musí byť liečba ukončená. Ak nedôjde k prejavom spontánneho ústupu lymfómu, je potrebné začať cytotoxickú liečbu.

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

Pri liečbe metotrexátom sa môže znovu objaviť dermatitída indukovaná radiáciou a spálenie slnkom (tzv. „recall“ reakcia). Psoriatické ložiská sa môžu zhoršiť počas expozície UV žiareniu a súbežného podávania metotrexátu.

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

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

Vitamíny a iné doplnky obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znížiť účinnosť metotrexátu.

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

Encefalopatia/leukoencefalopatia boli hlásené u onkologických pacientov liečených metotrexátom a nemožno ich vylúčiť v prípade liečby metotrexátom pri neonkologických indikáciách.

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

## **Fertilita a reprodukcia**

### **Fertilita**

Bolo hlásené, že počas liečby a krátko po jej ukončení metotrexát spôsobuje u ľudí oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu a počas obdobia jeho podávania takisto zníženú plodnosť, čím ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu – tieto účinky bývajú po prerušení liečby reverzibilné.

### **Teratogenita – reprodukčné riziko**

Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, potraty a fetálne malformácie. Možné riziká účinkov na reprodukciu, potraty a vrodené malformácie sa preto majú prediskutovať s pacientkami v plodnom veku (pozri časť 4.6). Pred použitím FOXIEMA injekčného roztoku sa musí potvrdiť, že žena nie je tehotná. Ak liečbu podstupujú ženy vo veku pohlavnej zrelosti, počas liečby a aspoň šesť mesiacov po nej sa musí používať účinná antikoncepcia.

Pre poradenstvo v oblasti antikoncepcie pre mužov pozri časť 4.6.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### **Oxid dusný**

Používanie oxidu dusného predstavuje možné riziko účinku metotrexátu na folát, vyvolávajúc zvýšenú toxicitu, ako napr. závažnú nepredvídateľnú myelosupresiu a stomatitídu. Hoci je tento účinok možné znížiť podaním folinátu vápenatého, súbežnému užívaniu sa treba vyhýbať.

### **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 s osobitnou starostlivosťou. To isté treba vziať do úvahy pri súbežnom podávaní hematotoxických liekov (napr. leflunomid, azatioprin, retinoidy, sulfasalazín). Výskyt pancytopenie a hepatotoxicity sa môže zvýšiť, keď je leflunomid kombinovaný s metotrexátom.

Kombinovaná liečba metotrexátom a retinoidmi, ako acitretín alebo etretinát, zvyšuje riziko hepatotoxicity.

### **Perorálne antibiotiká**

Perorálne antibiotiká, ako tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká, môžu interferovať s enterohepatálnou cirkuláciou prostredníctvom 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 súbežnou hematologickou a gastrointestinálnou toxicitou.

### **Lieky s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny**

Metotrexát sa viaže na plazmatické bielkoviny a môže byť vytesnený inými liečivami, ktoré sa viažu na proteíny, ako sú salicyláty, hypoglykemiká, diuretiká, sulfónamidy, difenylhydantoíny, tetracyklíny, chloramfenikol a kyselina p-aminobenzoová a kyslé protizápalové liečivá, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, ak sa užívajú súbežne.

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

Probenecid, slabé organické kyseliny, ako sú kľučkové diuretiká a pyrazoly (fenylobutazón), 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 závažnej poruchy krvotvorby.

#### Lieky, ktoré spôsobujú nedostatok folátov

Súbežné 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.

#### Doplňky obsahujúce kyselinu listovú alebo kyselinu folínovú

Vitamíny alebo iné doplnky 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 FOXIEMO injekčný roztok podáva súbežne s inými antireumatickými liekmi (napr. zlúčeniny zlata, penicilamín, hydroxychlorochín, 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 sulfasalazínom, takéto nežiaduce účinky boli pozorované len v zriedkavých jednotlivých prípadoch v priebehu niekoľkých štúdií.

#### Merkaptopurín

Metotrexát zvyšuje plazmatické koncentrácie merkaptopurínu. Kombinácia metotrexátu a merkaptopurínu preto môže vyžadovať úpravu dávky.

#### Inhibítory protónovej pumpy

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

#### Teofylín

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

#### Nápoje s obsahom kofeínu alebo teofylínu

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy nesmú počas liečby metotrexátom otehotnieť a musia počas liečby metotrexátom a aspoň 6 mesiacov po liečbe používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4). Ženy vo fertilnom veku je pred začatím liečby potrebné informovať o rizikách malformácií spojených s metotrexátom a prijatím vhodných opatrení sa musí s istotou vylúčiť gravidita, napr. tehotenským testom. Tehotenské testy sa

počas liečby musia opakovať, ak je to klinicky požadované (napr. po vynechaní antikoncepcie). Pacientkam v reprodukčnom veku sa musí poskytnúť poradenstvo v oblasti prevencie a plánovania tehotenstva.

#### Antikoncepcia u mužov

Nie je známe, či môže byť metotrexát prítomný v semene. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že metotrexát je genotoxický do takej miery, že riziko genotoxických účinkov na spermie sa nedá úplne vylúčiť. Limitované klinické dôkazy nenaznačujú zvýšené riziko malformácií alebo potratov po expozícii nízkym dávkam metotrexátu u otca (menej ako 30 mg/týždeň). V prípade vyšších dávok neexistujú dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné odhadnúť riziko malformácií alebo potratov po expozícii u otca.

V rámci preventívnych opatrení sa sexuálne aktívnym pacientom alebo ich partnerkám odporúča používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby metotrexátom. Počas liečby alebo 3 mesiace po ukončení liečby metotrexátom sa mužom neodporúča darovať spermie.

#### Gravidita

Metotrexát je počas tehotenstva kontraindikovaný v neonkologických indikáciách (pozri časť 4.3). Ak žena počas liečby metotrexátom a do šiestich mesiacov po nej otehotnie, lekár má pacientku informovať o riziku škodlivých účinkov na dieťa súvisiacich s liečbou a je potrebné vykonať ultrasonografické vyšetrenia na potvrdenie normálneho vývinu plodu.

V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita metotrexátu, najmä počas prvého trimestra (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že metotrexát je pre ľudí teratogénny; bolo hlásené, že spôsobuje smrť plodu, potraty a/alebo vrodené chyby (napr. týkajúce sa kraniofaciálnej, kardiovaskulárnej, centrálnej nervovej sústavy a končatín).

Metotrexát je silný ľudský teratogén, ktorý je v prípade expozície počas tehotenstva sprevádzaný zvýšeným rizikom potratov, obmedzením vnútromaternicového rastu a vrodenými malformáciami.

- Spontánne potraty boli hlásené v 42,5 % prípadov tehotných žien, ktoré boli vystavené liečbe metotrexátom v nízkych dávkach (menej ako 30 mg/týždeň), v porovnaní s hlásenou mierou 22,5 % u pacientok s rovnakým ochorením, ktoré boli liečené inými liečivami ako metotrexátom.
- Závažné vrodené chyby sa vyskytli u 6,6 % živonarodených detí žien vystavených liečbe metotrexátom v nízkych dávkach (menej ako 30 mg/týždeň) počas tehotenstva v porovnaní s približne 4 % živonarodených detí u pacientok s rovnakým ochorením, ktoré boli liečené iným liečivom ako metotrexátom.

Pokiaľ ide o expozíciu metotrexátu počas tehotenstva v dávke viac ako 30 mg/týždeň, údaje sú nedostatočné; očakáva sa však vyšší výskyt spontánnych potratov a vrodených malformácií.

Ak sa metotrexát prestal užívať pred počatím, boli hlásené normálne tehotenstvá.

#### Dojčenie

Metotrexát sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií u dojčiat je metotrexát kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Dojčenie sa preto musí pred podávaním a počas podávania prerušiť.

#### Fertilita

Metotrexát ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu a môže znižovať plodnosť. Bolo hlásené, že metotrexát u ľudí spôsobuje oligospermiu, menštruačnú dysfunkciu a amenoreu. Tieto účinky bývajú vo väčšine prípadov po prerušení liečby reverzibilné.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**



Počas liečby sa môžu objaviť centrálné nervové príznaky, ako je únava (často) a závrat (menej často). FOXIEMO injekčný roztok má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti majú byť poučení, aby boli opatrní na začiatku liečby FOXIEMOM injekčným roztokom a aby sa vyhýbali rizikovým činnostiam, ako je vedenie vozidla a obsluha strojov, v prípade, že ich schopnosti sú týmto liekom ovplyvnené.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky metotrexátu sú supresia krvotvorného systému a poruchy gastrointestinálneho traktu.

Nasledovné označenia sa používajú na zoradenie nežiaducich účinkov podľa frekvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

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

Veľmi zriedkavé: boli hlásené individuálne prípady lymfómu, ktorý ustúpil vo viacerých prípadoch po ukončení liečby metotrexátom. V nedávnej štúdii sa nedalo potvrdiť, že liečba metotrexátom zvyšuje výskyt lymfómov.

##### Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia, anémia, trombocytopénia.

Menej časté: pancytopénia.

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, závažné stavy útlmu kostnej drene, lymfoproliferatívne ochorenia (pozri „opis“ nižšie).

##### Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: zhoršenie diabetu.

##### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, únava, ospalosť.

Menej časté: závrat, zmätenosť, depresia.

Veľmi zriedkavé: porucha videnia, bolesť, muskulárna asténia alebo parestézie/hypestézia, zmeny vnímania chuti (kovová pachuť), kŕče, meningizmus, paralýza.

Neznáme: leukoencefalopatia.

##### Poruchy oka

Zriedkavé: poruchy videnia.

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 eozinofiliou. Príznaky poukazujúce na možné závažné poškodenie pľúc (intersticiálna pneumonitída) sú: suchý, neproduktívny kašeľ, dyspnoe a horúčka.

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

Neznáme: krvácanie v pľúcnych alveolách.

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Časté: vredy v ústach, 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 hodnoty transamináz.

Menej časté: cirhóza, fibróza a tuková degenerácia pečene, zníženie hladín albumínu v sére.

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, vaskulitída, herpetiformné vyrážky 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, telangiektázia.

Neznáme: odlupovanie kože/exfoliatívna dermatitída.

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: artralgia, myalgia, osteoporóza.

Neznáme: osteonekróza čeľuste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach).

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: zápal a vredy močového mechúra, poruchy funkcie obličiek, poruchy močenia.

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

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: zápal a vredy 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.

Veľmi zriedkavé: miestne poškodenie (tvorba sterilného abscesu, lipodystrofia) v mieste podania injekcie po subkutánnom podaní.

Neznáme: opuch.

Výskyt a stupeň závažnosti nežiaducich účinkov závisia od dávky 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.

Subkutánne podávanie metotrexátu je lokálne dobre tolerované. Boli pozorované iba mierne lokálne kožné reakcie, ktoré počas liečby slabli.

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

Lymfóm/lymfoproliferatívne ochorenia: boli hlásené individuálne prípady výskytu lymfómu a iných lymfoproliferatívnych ochorení, ktoré vo viacerých prípadoch ustúpili po ukončení liečby metotrexátom.

#### 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky predávkovania

Toxicita metotrexátu postihuje najmä krvotvorný systém.

### Liečebné opatrenia v prípade predávkovania

Folinát vápenatý je špecifické antidotum na neutralizáciu toxických nežiaducich účinkov metotrexátu.

V prípade neúmyselného predávkovania je potrebné do jednej hodiny intravenózne alebo intramuskulárne podať folinát vápenatý v rovnakom alebo vyššom množstve, ako bola toxická dávka metotrexátu, a pokračovať v dávkovaní dovtedy, kým sérové koncentrácie metotrexátu poklesnú pod  $10^{-7}$  mol/l.

V prípade výrazného predávkovania môže byť nevyhnutná hydratácia a alkalizácia moču, aby sa zabránilo precipitácii metotrexátu a/alebo jeho metabolitov v obličkových tubuloch. Hemodialýza ani peritoneálna dialýza nepreukázali zlepšenie vylučovania metotrexátu. Efektívny klírens metotrexátu bol hlásený pri akútnej, intermitentnej hemodialýze použitím dialyzačného prístroja s vysokoprietokovými membránami.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX03.

Antireumatikum na liečbu chronických, zápalových reumatických ochorení a polyartritických foriem juvenilnej idiopatickej artritídy. Imunomodulačné a protizápalové liečivo 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 DNA a RNA. 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 adenosínu v miestach zápalu.

Medzinárodné klinické odporúčania popisujú používanie metotrexátu ako alternatívnej voľby pre pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí netolerujú alebo nereagovali na imunomodulačné liečivá prvej línie, ako napríklad azatioprin (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).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Biologická dostupnosť subkutánnej injekcie je takmer 100 %.

#### Distribúcia

Približne 50 % metotrexátu sa viaže na bielkoviny v sére. Bezprostredne po distribúcii do telových tkanív boli zistené vysoké koncentrácie vo forme polyglutamátov najmä v pečeni, obličkách a slezine,

ktoré sa môžu udržať týždne alebo mesiace. Pri podávaní v nízkych dávkach prechádza metotrexát do mozgovomiechového moku v minimálnych množstvách.

#### Biotransformácia

Približne 10 % podanej dávky metotrexátu sa metabolizuje intrahepatálne. Hlavným metabolitom je 7-hydroxymetotrexát.

#### Eliminácia

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

Asi 5 – 20 % metotrexátu a 1 – 5 % 7-hydroxymetotrexátu sa vylučuje žľou. Existuje významná enterohepatálna cirkulácia.

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).

V prípade poruchy obličiek je vylučovanie významne spomalené. V súvislosti s poruchou funkcie pečene nie je známe zhoršenie vylučovania.

### **5.3 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 sporné, metotrexát nie je klasifikovaný z hľadiska karcinogenity u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajúte naplnené injekčné striekačky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Naplnená injekčná striekačka z číreho skla (typ I) s objemom 1 ml s piestom z chlórbutylovej gummy vybaveným bezpečnostným systémom obsahujúcim tyčinku piesta z polypropylénu.

FOXIEMO injekčný roztok sa dodáva v baleniach s 1 naplnenou injekčnou striekačkou so vsadenou s. c. ihlou s bezpečnostným systémom. V balení sú alkoholové tampóny. V tabuľke nižšie sú uvedené plniace objemy pre každú silu:

<b>Sila</b>	<b>Objem</b>	<b>Farebný kód</b>
7,5 mg	0,200 ml	červená
10 mg	0,267 ml	zelená
15 mg	0,400 ml	fialová
20 mg	0,533 ml	vínovočervená
25 mg	0,667 ml	tmavomodrá

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Zaobchádzanie s liekom a likvidácia musia byť v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické látky. Tehotné zdravotnícke pracovníčky nesmú s FOXIEMOM injekčným roztokom manipulovať a/alebo ho podávať.

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

Len na jednorazové použitie.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

easyMed s. r. o.  
Štěrboholská 1404/104  
102 00 Praha 10  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

FOXIEMO 7,5 mg: 29/0070/21-S  
FOXIEMO 10 mg: 29/0071/21-S  
FOXIEMO 15 mg: 29/0072/21-S  
FOXIEMO 20 mg: 29/0073/21-S  
FOXIEMO 25 mg: 29/0074/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. apríla 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023