

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metotrexát EVER Pharma 7,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 10 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 12,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 15 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 17,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 22,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Metotrexát EVER Pharma 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 25 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 7,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,3 ml injekčného roztoku obsahuje 7,5 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 10 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,4 ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 12,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml injekčného roztoku obsahuje 12,5 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 15 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,6 ml injekčného roztoku obsahuje 15 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 17,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,7 ml injekčného roztoku obsahuje 17,5 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,8 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 22,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 0,9 ml injekčného roztoku obsahuje 22,5 mg metotrexátu.

Metotrexát EVER Pharma 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Každá naplnená injekčná striekačka s 1 ml injekčného roztoku obsahuje 25 mg metotrexátu.

Úplný zoznam pomocných látok , pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke  
Číry, žltkastý roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Metotrexát EVER Pharma je indikovaný na liečbu:

- ťažkej a aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov,
- polyartritických foriem závažnej, aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy, keď bola odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (nesteroidové antiflogistiká - NSAID) nedostatočná,
- ťažkej formy psoriázy (*psoriasis vulgaris*) nedostatočne reagujúcej na iné liečby a psoriatickej artritídy u dospelých pacientov

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Metotrexát majú predpisovať iba lekári, ktorí majú odborné vedomosti o používaní metotrexátu a úplne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.

##### **Dôležité upozornenie týkajúce sa dávkovania metotrexátu**

Pri liečbe reumatoidnej artritídy alebo ochorení kože, ktorá si vyžaduje dávkovanie jedenkrát týždenne, **sa metotrexát musí používať len jedenkrát týždenne**. Chyby v dávkovaní pri používaní metotrexátu môžu mať za následok závažné nežiaduce účinky vrátane smrti. Prečítajte si, prosím, veľmi pozorne túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku.

##### Dávkovanie

###### *Dávkovanie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou*

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu jedenkrát týždenne. V závislosti od individuálnej aktivity ochorenia a tolerancie pacientom sa môže začiatková dávka zvyšovať postupne o 2,5 mg/týždeň na maximálnu dávku 20 mg/týždeň. Dávky, ktoré presiahnu 20 mg za týždeň, môžu súvisieť s významným zvýšením toxicity, najmä so supresiou kostnej drene. Nesmie sa však presiahnuť celková týždenná dávka 25 mg.

Odpoveď na liečbu možno očakávať po približne 4-8 týždňoch.

Hneď po dosiahnutí požadovaného terapeutického výsledku sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku. Po ukončení liečby sa môžu symptómy vrátiť.

Liečba reumatoidnej artritídy metotrexátom je dlhodobá liečba.

###### *Dávkovanie u pacientov s jednoduchou formou psoriázy (*psoriasis vulgaris*) a psoriatickou artritídou*

Odporúča sa podať testovaciu dávku 2,5 – 5 mg jeden týždeň pred začatím liečby, aby sa zistila toxicita. Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu raz týždenne (vzťahuje sa na dospelého s priemernou telesnou hmotnosťou 70 kg).

Dávka sa má zvyšovať postupne o 5-7,5 mg/týždeň podľa laboratórných parametrov. Dávka nemá prekročiť 25 mg metotrexátu týždenne. Dávky presahujúce 20 mg týždenne môžu byť spojené s významným zvýšením toxicity, najmä supresiou kostnej drene.

Odpoveď na liečbu možno spravidla očakávať po približne 2-6 týždňoch.

V závislosti od klinického obrazu a zmeny laboratórných parametrov potom liečba buď pokračuje alebo sa ukončí.

Hneď po dosiahnutí požadovaného terapeutického výsledku, sa má dávka postupne znižovať na najnižšiu možnú účinnú udržiavaciu dávku. V niekoľkých výnimočných prípadoch by mohla byť klinicky opodstatnená vyššia dávka ako 25 mg, nemá však prekročiť maximálnu týždennú dávku 30 mg metotrexátu, pretože by sa významne zvýšila toxicita.

Liečba ťažkej formy jednoduchej psoriázy (*psoriasis vulgaris*) a psoriatickej artritídy metotrexátom je dlhodobá liečba.

### *Pediatrická populácia*

*Dávkovanie u detí a dospievajúcich s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy (JIA)*  
Odporúčaná dávka je 10-15 mg/m<sup>2</sup> celkového telesného povrchu (body surface area (BSA)) týždenne. V prípadoch refraktérnej liečby možno týždennú dávku zvýšiť až na 20-30 mg/m<sup>2</sup> BSA za týždeň.

Ak sa však dávka zvýši, je indikovaná zvýšená frekvencia monitorovania.

Parenterálne podávanie je obmedzené na subkutánnu injekciu.

Pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) majú byť vždy odoslaní k reumatológovi špecializujúcemu sa na liečbu detí/dospievajúcich.

Použitie u detí vo veku < 3 roky sa neodporúča, pretože pre túto populáciu nie sú dostupné dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 4.4).

### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa musí metotrexát používať so zvláštnou opatnosťou. Má sa zväžiť zníženie dávky z dôvodu zníženej funkcie pečene a obličiek, ako aj nižších zásob folátu, ktoré sa vyskytujú so zvyšujúcim sa vekom.

### *Porucha funkcie obličiek*

Metotrexát sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4). Dávka sa má upraviť nasledovne:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100%
30-59	50%
< 30	Metotrexát sa nesmie použiť

### *Použitie u pacientov s tretím distribučným priestorom (pleurálny výpotok, ascites)*

Keďže počas metotrexátu sa môže predĺžiť na 4-násobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor, môže byť potrebné zníženie dávky alebo v niektorých prípadoch prerušenie podávania metotrexátu (pozri časti 5.2 a 4.4).

### Spôsob podávania

Pacient musí byť dôrazne upozornený, že Metotrexát EVER Pharma sa aplikuje len jedenkrát týždenne. Odporúča sa stanoviť presný deň v týždni ako „deň na injekciu“.

Metotrexát EVER Pharma je na subkutánne použitie (pozri časť 6.6).

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť len číre roztoky, prakticky bez častíc.

Treba zabrániť akémukoľvek kontaktu metotrexátu s kožou a sliznicou. V prípade kontaminácie sa majú zasiahnuté časti okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody (pozri časť 6.6).

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Pacienti musia byť poučení a vyškolení v správnej injekčnej technike, keď si sami podávajú metotrexát. Prvá injekcia [lieku obsahujúceho metotrexát] sa má podať pod priamym lekársnym dohľadom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné a/alebo existujúce aktívne infekcie.

- Stomatitída, vrede gastrointestinálneho traktu.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) (pozri časť 4.2).
- Ťažká porucha funkcie pečene, ak je sérový bilirubín > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).
- Už existujúce poruchy hematopoetického systému.
- Imunodeficiencia.
- Zvýšená konzumácia alkoholu, ochorenie pečene vyvolané alkoholom alebo iné chronické ochorenie pečene.
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).
- Očkovanie živými vakcínami v rovnakom čase.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti musia byť zrozumiteľne informovaní, že sa liečba podáva jedenkrát týždenne a nie každý deň. Nesprávne podávanie metotrexátu môže viesť ku závažným nežiaducim účinkom, vrátane potenciálne fatálnych nežiaducich účinkov. Zdravotnícki pracovníci a pacienti musia byť dôkladne poučení.

Liečení pacienti majú byť primerane monitorovaní, aby sa prejavy možných toxických účinkov alebo nežiaducich reakcií dali rozpoznať a bezodkladne posúdiť. Preto má byť metotrexát podávaný iba lekárom alebo pod dohľadom lekárov, ktorých znalosti a skúsenosti zahŕňajú použitie liečby antimetabolitmi.

Kvôli riziku závažných alebo dokonca fatálnych toxických reakcií má lekár pacientov dôkladne informovať o rizikách (vrátane prvých prejavov a príznakov toxicity) a o odporúčaných bezpečnostných opatreniach. Majú byť poučení o potrebe okamžite konzultovať s lekárom, ak sa objavia príznaky intoxikácie, rovnako ako aj o následnom sledovaní príznakov intoxikácie (vrátane pravidelných laboratórnych vyšetrení).

Dávky vyššie ako 20 mg/týždeň môžu byť spojené s výrazným zvýšením toxicity, najmä supresiou kostnej drene.

Treba zabrániť kontaktu metotrexátu s kožou a sliznicou. V prípade kontaminácie sa majú zasiahnuté časti opláchnuť veľkým množstvom vody.

#### *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.

#### Odporúčané vyšetrenia a bezpečnostné opatrenia

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

Musia sa vykonať vyšetrenia úplného krvného obrazu s diferenciálom krvného obrazu a doštičkami, testy pečeneových enzýmov, bilirubínu, albumínu v sére, RTG hrudníka a testy obličkových funkcií. Ak je to klinicky indikované, vylúčenie tuberkulózy a hepatitídy.

##### Počas liečby

Ďalej uvedené testy sa musia vykonávať každý týždeň počas prvých dvoch týždňov, potom v nasledujúcom mesiaci každé dva týždne; neskôr v závislosti od počtu leukocytov a stability pacienta, najmenej raz mesačne v priebehu nasledujúcich šiestich mesiacov, a potom najmenej každé tri mesiace.

Pri zvyšovaní dávky treba uvažovať aj o zvýšení frekvencie monitorovania. Najmä starší pacienti majú byť v krátkych intervaloch vyšetrení na skoré prejavy toxicity.

1. Vyšetrenie ústnej dutiny 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**

Osobitná pozornosť by sa mala venovať vzniku pečeňovej toxicity. Liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť, ak sa vyskytnú akékoľvek abnormality v testoch funkcie pečene alebo biopsiách pečene, alebo ak sa tieto objavia počas liečby. Takéto abnormality by sa mali vrátiť do normálu do dvoch týždňov; potom môže byť liečba obnovená podľa uváženia lekára.

Prechodné zvýšenia hodnôt transamináz dvoj- až trojnásobne oproti hornej hranici normálnych hodnôt boli hlásené u pacientov vo frekvencii 13-20 %. Pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov a/alebo zníženie sérovej hladiny albumínu môže naznačovať závažnú hepatotoxicitu. V prípade pretrvávajúceho zvýšenia pečeňových enzýmov sa má zvážiť redukcia dávky alebo ukončenie liečby.

Histologickým zmenám, fibróze a zriedkavejšie cirhóze pečene nemusia predchádzať abnormálne testy na funkciu pečene. Existujú prípady cirhózy, keď sú transaminázy v norme. Okrem testov na funkciu pečene je preto potrebné zvážiť neinvazívne diagnostické metódy monitorovania stavu pečene. Biopsiu pečene je potrebné zvážiť na individuálnej báze, pričom treba vziať do úvahy komorbiditu pacienta, lekársku anamnézu a riziká súvisiace s biopsiou. Rizikové faktory pre hepatotoxicitu zahŕňajú nadmernú konzumáciu alkoholu v minulosti, pretrvávajúce zvýšenie pečeňových enzýmov, ochorenia pečene v anamnéze, dedičné poruchy pečene v rodinnej anamnéze, diabetes mellitus, obezitu a kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami v minulosti a predĺženú liečbu metotrexátom.

Enzymová diagnostika neumožňuje spoľahlivú predikciu vývoja morfoloicky detekovateľnej hepatotoxicity, t. j. aj pri normálnych transaminázach môže byť prítomná len histologicky identifikovateľná fibróza pečene alebo zriedkavejšie aj hepatocirhóza.

Pri reumatologických indikáciách neexistujú dôkazy na podporu použitia pečeňových biopsií pri monitorovaní hepatotoxicity. U pacientov so psoriázou je potreba biopsie pečene pred a počas liečby kontroverzná. Je potrebný ďalší výskum, aby sa zistilo, či sériové pečeňové chemické testy alebo propeptid kolagénu typu III dokážu dostatočne odhaliť hepatotoxicitu. Toto hodnotenie by malo rozlišovať medzi pacientmi bez akýchkoľvek rizikových faktorov a pacientmi s rizikovými faktormi, napr. predchádzajúca nadmerná konzumácia alkoholu, pretrvávajúce zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ochorenie pečene v anamnéze, rodinná anamnéza dedičných porúch pečene, diabetes mellitus, obezita a predchádzajúci kontakt s hepatotoxickými liekmi alebo chemikáliami a predĺžená liečba metotrexátom alebo kumulatívne dávky 1,5 g alebo viac.

V prípade neustáleho zvýšenia pečeňových enzýmov sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Kvôli potenciálne toxickému účinku na pečeň sa počas liečby metotrexátom nemajú podávať ďalšie hepatotoxické lieky, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, a treba sa vyhnúť konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov, ktorí súbežne užívajú iné hepatotoxické lieky (napr. leflunomid), je potrebné dôkladnejšie monitorovať pečeňové enzýmy.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s ochorením diabetes mellitus závislým od inzulínu, pretože počas liečby metotrexátom sa v ojedinelých prípadoch vyvinula cirhóza pečene bez akéhokoľvek zvýšenia transamináz.

- Obličkové funkcie** sa majú sledovať pomocou testov obličkových funkcií a rozboru moču (pozri časť 4.2 a 4.3). Ak sa sérový kreatinín zvýši, dávka sa má znížiť. Keďže metotrexát sa vylučuje najmä obličkami, očakávajú sa zvýšené koncentrácie v prípade poruchy funkcie obličiek, ktoré môžu viesť k závažným nežiaducim účinkom. V prípade novej poruchy funkcie obličiek (napr. u starších pacientov), vyžaduje sa dôkladné sledovanie. Toto platí hlavne vtedy, keď sú súčasne podávané lieky pôsobiace na vylučovanie metotrexátu, spôsobujúce poškodenie obličiek (napr. nesteroidové protizápalové lieky, NSA) alebo lieky, ktoré môžu potenciálne spôsobiť poškodenie tvorby krvi. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa súčasné podávanie NSA neodporúča. Dehydratácia môže tiež zvýšiť intenzitu toxicity metotrexátu.
- Vyšetrenie **respiračného systému**: Vypočutie pacienta s ohľadom na možné pľúcne dysfunkcie, v prípade potreby vyšetrenie funkcie pľúc. Môže sa vyskytnúť akútna alebo chronická intersticiálna pneumonitída, často spojená s krvnou eozinofíliou a boli hlásené úmrtia. Symptómy zvyčajne zahŕňajú dyspnoe, kašeľ (najmä suchý neproduktívny kašeľ), bolesť v hrudníku a horúčku, kvôli ktorým by mali byť pacienti sledovaní pri každej následnej návšteve. Pacienti majú byť informovaní o riziku zápalu pľúc a majú byť poučení, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich objaví pretrvávajúci kašeľ alebo dyspnoe.

Okrem toho bolo hlásené pľúcne alveolárne krvácanie pri metotrexáte používanom pri reumatologických a súvisiacich indikáciách. Táto udalosť môže byť tiež spojená s vaskulitídou a inými komorbiditami. Pri podozrení na pľúcne alveolárne krvácanie sa má zväziť rýchle vyšetrenie na potvrdenie diagnózy.

Metotrexát sa má vysadiť u pacientov s pľúcnymi príznakmi a má sa vykonať dôkladné vyšetrenie (vrátane röntgenu hrudníka), aby sa vylúčila infekcia a nádory. Ak je podozrenie na metotrexátom indukované ochorenie pľúc, má sa začať liečba kortikosteroidmi a liečba metotrexátom sa nemá znovu začať.

Pľúcne ochorenia vyvolané metotrexátom neboli vždy úplne reverzibilné.

Pľúcne symptómy vyžadujú rýchlu diagnostiku a prerušenie liečby metotrexátom. Pľúcne ochorenia vyvolané metotrexátom, ako je pneumonitída, sa môžu akútne vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, neboli vždy úplne reverzibilné a boli hlásené už pri všetkých dávkach (vrátane nízkych dávok 7,5 mg/týždeň).

Počas liečby metotrexátom sa môže vyskytnúť oportúnna infekcia vrátane pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jiroveci*, ktorá môže mať letálny priebeh. Ak sa u pacienta objavia pľúcne symptómy, treba vziať do úvahy možnosť pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jiroveci*.

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pľúc.

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

U pacientov liečených nízkou dávkou metotrexátu sa môžu vyskytnúť malígne lymfómy, a vtedy musí byť terapia prerušená. Výskyt lymfómu nevykazujúceho znaky spontánnej regresie vyžaduje začatie cytotoxickej liečby.

U pacientov s patologickou akumuláciou tekutiny v telesných dutinách („tretí priestor“), ako je ascites alebo pleurálne výpotky, je počas eliminácie metotrexátu z plazmy predĺžený. Pleurálne výpotky a ascites sa majú pred začatím liečby metotrexátom odvodniť.

Stavy vedúce k dehydratácii, ako je vracanie, hnačka alebo stomatitída, môžu zvýšiť toxicitu metotrexátu v dôsledku zvýšených hladín liečiva. V týchto prípadoch sa má užívanie metotrexátu prerušiť, kým symptómy neustúpia.

Hnačka a ulcerózna stomatitída môžu byť toxické účinky a vyžadujú si prerušenie liečby, inak môže dôjsť ku hemoragickej enteritíde a smrti v dôsledku perforácie čreva.

Vitamínové prípravky alebo iné produkty obsahujúce kyselinu listovú, kyselinu folínovú alebo ich deriváty môžu znižovať účinnosť metotrexátu.

Pri liečbe metotrexátom sa môže znovu objaviť dermatitída vyvolaná ožiarením a spálenie od slnka (tzv. recall-reaction). Psoriatické lézie sa môžu exacerbovať počas UV ožarovania a súčasného podávania metotrexátu.

V ojedinelých prípadoch bolo hlásené, že súbežné podávanie folátových antagonistov ako trimetoprim/sulfametoxazol spôsobilo akútnu megaloblastickú pancytopeniu.

Encefalopatia/leukoencefalopatia bola hlásená u onkologických pacientov liečených metotrexátom a nemožno ju vylúčiť pri liečbe metotrexátom v neonkologických indikáciách.

#### Pediatrická populácia

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

#### 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 poruchy plodnosti, ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu - tieto účinky bývajú po prerušení liečby reverzibilné.

##### *Teratogenicita – reprodukčné riziká*

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 lieku Metotrexát EVER Pharma sa musí potvrdiť neprítomnosť tehotenstva. 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.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

V pokusoch na zvieratách spôsobili nesteroidové protizápalové lieky (NSA), vrátane kyseliny salicylovej, zníženie tubulárnej sekrécie metotrexátu s následným zvýšením toxických účinkov. V klinických štúdiách, kde sa NSA a kyselina salicylová podali ako súbežná liečba u pacientov s reumatoidnou artritídou, sa však nepozorovalo žiadne zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov. Liečba reumatoidnej artritídy týmito liekmi môže pokračovať počas liečby metotrexátom nízkymi dávkami, ale len pod prísny lekárskym dohľadom.

Pravidelná konzumácia alkoholu a podávanie ďalších hepatotoxických liekov, zvyšujú pravdepodobnosť hepatotoxických účinkov metotrexátu.

Pacienti užívajúci potenciálne hepatotoxické a hematotoxické lieky počas liečby metotrexátom

(napr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazín a retinoidy) sa majú dôkladne sledovať kvôli prípadnej zvýšenej hepatotoxicite. Počas liečby metotrexátom sa nesmie konzumovať alkohol.

Podávanie ďalších hematotoxických liekov (napr. metamizol) zvyšuje pravdepodobnosť závažných hematotoxických účinkov metotrexátu.

Treba si byť vedomý farmakokinetických interakcií medzi metotrexátom, antikonvulzívami (znížená hladina metotrexátu v krvi) a 5-fluóruuracilom (zvýšenie  $t_{1/2}$  5-fluóruuracilu).

Salicyláty, fenylobutazón, fenytoín, barbituráty, trankvilizéry, perorálna antikoncepcia, tetracyklíny, deriváty amidopyrínu, sulfónamidy a kyselina p-aminobenzoová, vytesňujú metotrexát z väzby so sérovým albumínom, a tým zvyšujú biologickú dostupnosť (nepriame zvýšenie dávky). Probenecid a slabé organické kyseliny môžu tiež znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, a tým spôsobiť aj nepriame zvýšenie dávok.

Antibiotiká ako penicilín (napr. amoxicilín), 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.

Perorálne antibiotiká ako tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbovateľné širokospektrálne antibiotiká môžu znižovať intestinálnu absorpciu metotrexátu alebo interferovať s enterohepatálnou cirkuláciou, v dôsledku inhibície črevnej flóry alebo supresie bakteriálneho metabolizmu.

V prípade liečby (predchádzajúcej liečby) liečivami, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na kostnú dreň (napr. sulfónamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamín), sa má venovať pozornosť možnosti závažných porúch krvotvorby.

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

Na druhej strane, súbežné podávanie liekov obsahujúcich kyselinu folínovú alebo vitamínových doplnkov, ktoré obsahujú kyselinu listovú alebo deriváty môžu narušiť účinnosť metotrexátu.

Zvýšenie toxicity metotrexátu sa všeobecne nepredpokladá, keď sa metotrexát podáva súbežne s inými antireumatickými liekmi (napr. zlúčeniny zlata, penicilamín, hydroxychlorochín, sulfasalazín, azatioprin, cyklosporín).

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.

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.

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

Počas liečby metotrexátom je potrebné vyhnúť sa nadmernej konzumácii nápojov obsahujúcich kofeín alebo teofylín (káva, nealkoholické nápoje obsahujúce kofeín, čierny čaj), pretože účinnosť metotrexátu môže byť znížená v dôsledku možnej interakcie medzi metotrexátom a metylxantínmi na adenosínových receptoroch.

Kombinované použitie metotrexátu a leflunomidu môže zvýšiť riziko pancytopenie.



Metotrexát vedie k zvýšeniu plazmatických hladín merkaptopurínov. Preto si ich kombinácia môže vyžadovať úpravu dávky.

Najmä v prípade ortopedickej operácie, kde je náchylnosť na infekcie vysoká, sa kombinácia metotrexátu a imunomodulačných liekov musí používať s opatrnosťou.

Použitie oxidu dusného zosilňuje účinok metotrexátu na metabolizmus folátu, čo vedie k zvýšenej toxicite, ako je napríklad závažná nepredvídateľná myelosupresia a stomatitída. Hoci tento účinok možno znížiť podaním folinátu vápenatého, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu oxidu dusného a metotrexátu.

Kolestyramín môže zvýšiť nerenálnu elimináciu metotrexátu prerušením enterohepatálnej cirkulácie. V kombinácii s inými cytostatickými liekmi sa má zväžiť oneskorený klírens metotrexátu. Rádioterapia počas užívania metotrexátu môže zvýšiť riziko nekrózy mäkkých tkanív alebo kostí.

Metotrexát môže vzhľadom na svoj možný účinok na imunitný systém poskytovať nepravdivé výsledky očkovania a testov (imunologické postupy na zaznamenávanie imunitnej reakcie). Počas liečby metotrexátom sa nesmie vykonávať súbežné očkovanie živými vakcínami (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### **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, napr. tehotenským testom, sa musí s istotou vylúčiť každá existujúca gravidita. Tehotenské testy sa počas liečby musia opakovať ako je to klinicky požadované (napr. po akejkoľvek prestávke v užívaní antikoncepcie). Pacientkam v reprodukčnom veku sa musí poskytnúť poradenstvo v oblasti prevencie a plánovania tehotenstva.

##### Antikoncepcia u mužov

Prítomnosť metotrexátu v semene nie je známa. Vo zvieracích štúdiách sa ukázalo, že metotrexát je genotoxický do takej miery, že riziko genotoxických účinkov na spermie sa nedá úplne vylúčiť. Obmedzené 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 mužského pacienta a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby metotrexátom. Počas liečby alebo 3 mesiace po prerušení liečby metotrexátom sa mužom neodporúča darovať spermie.

##### Gravidita

Metotrexát je počas tehotenstva kontraindikovaný v neonkologických indikáciách (pozri časť 4.3). Ak dôjde počas liečby metotrexátom a do šiestich mesiacov po nej ku gravidite, lekár má pacientov 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 a/alebo vrodené abnormality (napr. kraniofaciálne, kardiovaskulárne, týkajúce sa centrálnej nervovej sústavy a končatín).

Metotrexát je silný ľudský teratogén, ktorý je v prípade expozície počas tehotenstva sprevádzaný zvýšeným rizikom spontánnych potratov, obmedzenia vnútromaternicového rastu a vrodených malformácií.

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

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

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

#### Dojčenie

Keďže sa metotrexát vylučuje do ľudského mlieka a môže vyvolať toxicitu u dojčiat, je liečba počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak je použitie metotrexátu počas obdobia dojčenia nevyhnutné, dojčenie sa musí pred začatím liečby ukončiť.

#### Fertilita

Metotrexát ovplyvňuje spermatogenézu 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**

Metotrexát EVER Pharma má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby sa môžu vyskytnúť príznaky týkajúce sa centrálneho nervového systému (CNS), ako sú únava a zmätenosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky metotrexátu patrí supresia kostnej drene, pľúcna toxicita, hepatotoxicita, renálna toxicita, neurotoxicita, tromboembolické príhody, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Najčastejšie (veľmi časté) pozorované nežiaduce účinky metotrexátu zahŕňajú poruchy gastrointestinálneho traktu (napr. stomatitídu, dyspepsiú, bolesti brucha, nauzeu, stratu chuti do jedla) a abnormálne hodnoty testov funkcie pečene (napr. zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), bilirubínu, alkalickéj fosfatázy). Ďalšie, často sa vyskytujúce (časté) nežiaduce účinky, sú leukopénia, anémia, trombopénia, bolesť hlavy, únava, ospalosť, pneumónia, intersticiálna alveolitída/pneumonitída často spojená s eozinofíliou, orálnou ulceráciou, hnačkou, exantémom, erytémom a pruritom.

Najvýznamnejším nežiaducim účinkom je supresia hematopoetického systému a poruchy gastrointestinálneho traktu.

#### Zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie sú definované použitím nasledujúcich konvencií: 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 (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
	Menej časté	Faryngitída

Infekcie a nákazy	Zriedkavé	Infekcia (vrátane reaktivácie neaktívnej chronickej infekcie), sepsa, konjunktivitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi zriedkavé	Lymfóm (pozri „opis“ nižšie)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Leukopénia, anémia, trombopénia
	Menej časté	Pancytopenia
	Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, závažné stavy depresie kostnej drene, lymfoproliferatívne ochorenia (pozri „opis“ nižšie)
	Neznáme	Eozinofília
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Alergické reakcie, anafylaktický šok, hypogamaglobulinémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Precipitácia diabetu mellitus
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, zmätenosť
	Zriedkavé	Zmeny nálady
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, únava, ospalosť
	Menej časté	Závrat
	Veľmi zriedkavé	Bolesť, muskulárna asténia alebo parestézia/hypestézia, zmeny v pocite chuti (kovová pachuť), kŕče, meningizmus, akútna aseptická meningitída, paralýza
	Neznáme	Encefalopatia/leukoencefalopatia
Poruchy oka	Zriedkavé	Zrakové poruchy
	Veľmi zriedkavé	Poškodenie zraku, 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 <i>Pneumocystis jirovecii</i> , dyspnoe a bronchiálna astma, pleurálny výpotok
	Neznáme	Epistaxa, alveolárne krvácanie v pľúcach.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Stomatitída, dyspepsia, nauzea, strata chuti do jedla, bolesť brucha
	Časté	Orálne vredy, hnačka
	Menej časté	Gastrointestinálne vredy a krvácanie, enteritída, vracanie, pankreatitída
	Zriedkavé	Gingivitída

	Veľmi zriedkavé	Hemateméza, hematorea, toxický megakolón
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene (zvýšené hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy a bilirubínu)
	Menej časté	Cirhóza, fibróza a tuková degenerácia pečene, 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, kožný vred, herpes zoster, vaskulitída, herpetiformné vyrážky na koži, urtikária
	Zriedkavé	Zvýšená pigmentácia, akné, petechie, ekchymóza, alergická vaskulitída
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), zvýšené pigmentačné zmeny na nechtoch, akútna paronychia, furunkulóza, telangiektázia
	Neznáme	Exfoliácia kože/exfoliatívna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia, myalgia, osteoporóza
	Zriedkavé	Únavová zlomenina
	Neznáme	Osteonekróza čeľuste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach)
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zápál a vredy močového mechúra, porucha funkcie obličiek, poruchy močenia
	Zriedkavé	Zlyhanie obličiek, oligúria, anúria, poruchy elektrolytov
	Neznáme	Proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Zápál a vredy vagíny
	Veľmi zriedkavé	Strata libida, impotencia, gynekomastia, oligospermia, menštruačné poruchy, vaginálny výtok
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Horúčka, zhoršenie hojenia rán
	Neznáme	Asténia, nekróza v mieste vpichu, edém.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lymfóm/lymfoproliferatívne poruchy: zaznamenané boli hlásenia jednotlivých prípadov lymfómu a iných lymfoproliferatívnych porúch, ktoré v mnohých prípadoch, hneď po ukončení liečby metotrexátom, ustúpili.

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 sú pocity pálenia, erytém, opuch, zmena sfarbenia, svrbenie, silné 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky predávkovania

Nežiaduce toxické účinky metotrexátu ovplyvňujú hlavne hematopoetický a gastrointestinálny systém. Medzi príznaky patrí leukocytopénia, trombocytopénia, anémia, pancytopénia, neutropénia, depresia kostnej drene, mukozitída, stomatitída, orálna ulcerácia, nauzea, vracanie, gastrointestinálne ulcerácie a gastrointestinálne krvácanie. Niektorí pacienti nejavili žiadne príznaky predávkovania. Existujú hlásenia o úmrtí v dôsledku sepsy, septického šoku, zlyhania obličiek a aplastickej anémie.

#### Liečba predávkovania

Folinát vápenatý je špecifické antidotum na neutralizáciu toxických nežiaducich účinkov metotrexátu. V prípade náhodného predávkovania sa má do 1 hodiny intravenózne alebo intramuskulárne podať folinát vápenatý v rovnakom alebo vyššom množstve, ako bola toxická dávka metotrexátu, a pokračovať v dávkovaní dovtedy, kým sérové hladiny metotrexátu neklesnú pod  $10^{-7}$  mol/l.

V prípade masívneho predávkovania môže byť nevyhnutná hydratácia a alkalizácia moču, aby sa predišlo 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 „high-flux“ dialýzy.

U pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartrikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, psoriatickou artritídou alebo *psoriasis vulgaris*, môže toxicitu metotrexátu znižovať podanie kyseliny listovej alebo folínovej (gastrointestinálne príznaky, zápal sliznice ústnej dutiny, vypadávanie vlasov a zvýšenie pečenej enzýmov) (pozri časť 4.5). Pred použitím prípravkov s obsahom kyseliny listovej sa odporúča sledovať hladiny vitamínu B12, keďže kyselina listová môže maskovať existujúci nedostatok vitamínu B12, a to najmä u dospelých vo veku nad 50 rokov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, iné imunosupresíva; ATC kód: L04AX03

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

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa metotrexát vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. V prípade podávania nízkych dávok (dávky medzi 7,5 mg/m<sup>2</sup> až 80 mg/m<sup>2</sup> BSA) je priemerná biologická dostupnosť približne 70 %, hoci sú možné interindividuálne a intraindividuálne odchýlky (25-100 %). Maximálne

plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 1-2 hodinách. Bolo preukázané, že biologická dostupnosť po subkutánnom, intravenóznom a intramuskulárnom podaní je podobná.

#### Distribúcia

Približne 50 % metotrexátu sa viaže na sérové proteíny. Bezprostredne po distribúcii do telesných tkanív možno nájsť vysoké koncentrácie vo forme polyglutamátov najmä v pečeni, obličkách a slezine, ktoré tam môžu pretrvať týždne alebo mesiace. Pri podávaní v malých dávkach prechádza metotrexát do telesných tekutín v minimálnych množstvách; pri vysokých dávkach (300 mg/kg telesnej hmotnosti) bola v telesných tekutinách nameraná koncentrácia medzi 4 a 7 µg/ml. Terminálny polčas je v priemere 6-7 hodín a vykazuje značnú variabilitu (3-17 hodín). Polčas sa môže predĺžiť na 4-násobok normálnej dĺžky u pacientov, ktorí majú tretí distribučný priestor (pleurálny výpotok, ascites).

#### 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 žlčou. Existuje podstatná enterohepatálna cirkulácia.

V prípade obličkovej nedostatočnosti je eliminácia významne spomalená. Pri pečenej insuficiencii nie je známe zhoršenie vylučovania.

Metotrexát prechádza placentárnou bariérou u potkanov a opíc.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity na myšiach, potkanoch a psoch preukázali toxické účinky vo forme gastrointestinálnych lézií, myelosupresie a hepatotoxicity.

#### Mutagénny a karcinogénny potenciál

Dlhodobé štúdie na potkanoch, myšiach a škrečkoch nepreukázali žiadny dôkaz karcinogénnych účinkov metotrexátu. Metotrexát indukuje génové a chromozómové mutácie *in vitro* aj *in vivo*. Existuje podozrenie o mutagénnom účinku u ľudí.

#### Reprodukčná toxikológia

Teratogénny účinok bol zistený u štyroch druhov (potkany, myši, králiky, mačky). U opíc, makakov, sa nevyskytli žiadne malformácie porovnateľné s výskytom u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke.

Uchovávajte injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

Metotrexát EVER Pharma je dostupný v naplnených injekčných striekačkách z bezfarebného skla (typ I) s objemom 1 ml. Ihla z nehrdzavejúcej ocele, brómbutylový gumový uzáver a chránič ihly sú pripojené.

Naplnené injekčné striekačky sú vybavené bezpečnostným systémom, ktorý pomáha predchádzať poraniam ihlou po použití.

Blistrové fólie sú z PET.

Injekčné striekačky v jednej škatuľke s veľkosťami balenia:

- 1 injekčná striekačka v jednom blistri
- 2 injekčné striekačky v dvojitom blistri
- 4 injekčné striekačky v dvoch dvojitých blistroch
- 6 injekčných striekačiek v troch dvojitých blistroch
- 12 injekčných striekačiek v šiestich dvojitých blistroch

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Zaobchádzanie s liekom a likvidácia musia byť v súlade s národnými požiadavkami platnými pre cytotoxické látky. Gravidné zdravotnícke pracovníčky nemajú s metotrexátom 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.

Metotrexát EVER Pharma je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

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

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

EVER Valinject GmbH  
Oberburgau 3  
4866 Unterach am Attersee  
Rakúsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Metotrexát EVER Pharma 7,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0298/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 10 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0299/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 12,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0300/22-S

Metotrexát EVER Pharma 15 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0301/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 17,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0302/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0303/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 22,5 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0304/22-S  
Metotrexát EVER Pharma 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 29/0305/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 24. decembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023