

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Injexate 50 mg/ml injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

### 2. 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.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Číry, žltý až hnedý roztok.

pH: medzi 7,0 až 9,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 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

Metotrexát majú predpisovať iba lekári so skúsenosťami s používaním metotrexátu a plne rozumejú rizikám liečby metotrexátom.

Podávanie zabezpečujú zdravotnícki pracovníci. Ak to klinická situácia umožňuje, ošetrojúci lekár môže vo vybraných prípadoch poveriť subkutánnym podávaním samotného pacienta. Pri samopodávaní metotrexátu musia byť pacienti poučení a zaškolení v správnej technike podania injekcie. Prvá injekcia lieku Injexate sa má podať pod priamym lekárskeym dohľadom. 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).

### **Dôležité upozornenie o dávkovaní Injexate (metotrexátu)**

Pri liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej artritídy, psoriatickej artritídy, psoriázy, Crohnovej choroby sa Injexate (metotrexát) **musí používať len jedenkrát týždenne**. Chyby v dávkovaní pri používaní Injexate (metotrexátu) môžu mať za následok závažné nežiaduce reakcie, vrátane smrti. Veľmi pozorne si prečítajte túto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## Dávkovanie

### Dávkovanie u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou

Odporúčaná začiatková 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 dospievajúcich do 16 rokov s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy

Deti, ktorých celkový povrch tela tvorí menej ako 0,75 m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> celkového telesného povrchu/**raz týždenne**. V prípadoch, keď liečba nezaberá, možno týždennú dávku zvýšiť až do 20 mg/m<sup>2</sup> celkového telesného povrchu/**raz týždenne**. Ak sa však dávka zvýši, je indikovaná zvýšená frekvencia sledovania.

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

Pri liečbe detí/dospievajúcich 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 začiatková 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 poruchou funkcie obličiek:

Injexate sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dávka sa má upraviť nasledovne:

| Klírens kreatinínu (ml/min) | Dávka                       |
|-----------------------------|-----------------------------|
| > 60                        | 100 %                       |
| 30 - 59                     | 50 %                        |
| < 30                        | Injexate sa nesmie používať |

Pozri časť 4.3.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Metotrexát sa má podávať s veľkou opatnosťou, ak vôbec, pacientom s výrazným súčasným alebo predchádzajúcim 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 počas 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.

### **4.3 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.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti majú byť jasne informovaní, že liečba sa musí podávať **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.

#### **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 pečenejých 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: 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 okrem testov pečeňových funkcií sa majú zvážiť aj neinvazívne diagnostické metódy na monitorovanie stavu pečene. Biopsia pečene sa má zvážiť individuálne s ohľadom na pacientove komorbidity, anamnézu a riziká súvisiace s biopsiou. Rizikové faktory hepatotoxicity zahŕňajú nadmernú predošlú konzumáciu 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 sa vyhnúť konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov súbežne užívajúcich iné hepatotoxické lieky sa má pristúpiť k dôslednejšiemu sledovaniu pečeňových enzýmov.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s inzulín-dependentným diabetes mellitus, 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 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.

5. 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 vyšetovanie. 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. Takáto lézia sa môže objaviť u všetkých dávokovaní.

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

6. 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 cytotoxikkej liečby.

Bolo hlásené, že súčasné 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 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 odvieť 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 indikáciách.

**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 zväziť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov s novým nástupom alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými príznakmi.

## **Fertilita a reprodukcia**

### **Fertilita**

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

### **Teratogenita – reprodukčné riziká**

Metotrexát spôsobuje u ľudí embryotoxicitu, prerušenie tehotenstva a fetálne malformácie. Možné riziká účinkov na reprodukciu, prerušenie tehotenstva a vrodené malformácie sa preto majú prediskutovať s pacientkami v plodnom veku (pozri časť 4.6). Pred použitím lieku Injexate sa musí potvrdiť neprítomnosť tehotenstva. Ak liečbu podstupujú ženy vo veku pohlavnej zrelosti, počas liečby a aspoň šesť mesiacov po nej sa musí pristúpiť k účinnej antikoncepcii.

Pre poradenstvo v oblasti antikoncepcie pre mužov pozri časť 4.6.

### Sodík

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

### Pediatrická populácia

Použitie u detí < 3 roky sa neodporúča, pretože pre túto populáciu nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 4.2).

## **4.5 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 pancytopenie a hepatotoxicity sa môže zvýšiť, keď je leflunomid kombinovaný s metotrexátom.

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.

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

### Perorálne antibiotiká

Perorálne antibiotiká ako tetracyklíny, chloramfenikol a neabsorbiteľné 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 kľúčkové 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).

## **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 potrebné pred začatím liečby 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 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. Obmedzený klinický dôkaz nenaznačuje zvýšené riziko malformácií alebo prirodzeného prerušenia tehotenstva po otcovskej expozícii nízkym dávkam metotrexátu (menej ako 30 mg/týždeň). V prípade vyšších dávok neexistujú dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo možné odhadnúť riziko malformácií alebo prirodzeného prerušenia tehotenstva po otcovskej expozícii.

V rámci preventívnych opatrení sa sexuálne aktívnym pacientom alebo ich partnerkám odporúča používať spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta alebo 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, prerušenia tehotenstva a/alebo vrodené abnormality (napr. také, ktoré sa týkajú kranofaciálnej, kardiovaskulárnej, centrálnej nervovej sústavy a sústavy končatín).

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

- Spontánne prerušenia tehotenstva 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 prerušení tehotenstva a vrodených malformácií.

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

#### Dojčenie

Metotrexát sa vylučuje do materského mlieka v koncentráciách, ktoré sú rizikové pre dojča, a preto sa musí dojčenie pred podávaním a počas podávania prerušiť (pozri časť 4.3).

#### 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 a závrat. Injexate má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce účinky metotrexátu zahŕňajú supresiu kostnej drene, pľúcnu toxicitu, hepatotoxicitu, renálnu toxicitu, neurotoxicitu, tromboembolické príhody, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm.

Najčastejšie (veľmi časté) pozorované nežiaduce reakcie metotrexátu zahŕňajú gastrointestinálne poruchy, napr. stomatitídu, dyspepsiu, bolesť brucha, nevoľnosť, stratu chuti do jedla a abnormálne testy pečenevých funkcií, napr. zvýšená hladina ALAT, ASAT, bilirubínu, alkalickej fosfatázy. Iné často sa vyskytujúce (časté) nežiaduce reakcie sú leukopénia, anémia, trombopénia, bolesť hlavy, únava, ospalosť, zápal pľúc, intersticiálna alveolitída/pneumonitída často spojená s eozinofiliou, vredy v ústach, hnačka, exantém, erytém a pruritus.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Najvýznamnejšie nežiaduce účinky sú supresia krvotvorného systému a gastrointestinálne poruchy.

Nasledovné názvy sa používajú na zoradenie nežiaducich účinkov podľa frekvencie:

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

#### Infekcie a nákazy

Menej časté: faryngitída.

Zriedkavé: infekcia (vrátane reaktivácie neaktívnej chronickej infekcie), sepsa, konjunktivitída.

#### 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 štúdiu sa nepotvrdilo, že liečba metotrexátom zvyšuje výskyt lymfómov.

### 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.

### Psychiatrické poruchy

Menej časté: depresia, zmätenosť.

Zriedkavé: zmeny nálad.

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, únava, ospalosť.

Menej časté: závrat.

Veľmi zriedkavé: bolesť, muskulárna asténia alebo parestézia/hypoestézia, zmeny vo vnímaní chuti (kovová pachuť), kŕče, meningitída, akútna aseptická meningitída, paralýza.

Neznáme: encefalopatia/leukoencefalopatia.

### Poruchy oka

Zriedkavé: poruchy zraku.

Veľmi zriedkavé: zhoršené videnie, 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.

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, hematoorea, toxický megakolón.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest (pozri časť 4.4)

Veľmi časté: abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií (zvýšená hladina ALAT, ASAT, bilirubínu, alkalickej fosfatázy).

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, petéchie, ekchymóza, alergická vaskulitída.

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

Neznáme: exfoliácia kože/exfoliatívna dermatitída.

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

Menej časté: artralgia, myalgia, osteoporóza.

Zriedkavé: stresové zlomeniny.

Neznáme: osteonekróza čeľuste (sekundárny stav po lymfoproliferatívnych ochoreniach)

#### Poruchy obličiek a močovej ciest

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

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

Neznáme: proteinúria

#### 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: horúčka, zhoršenie hojenia rán.

Neznáme: asténia, nekróza v mieste vpichu, edém.

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.

#### **Opis vybraných nežiaducich reakcií**

Lymfóm/lymfoproliferatívne ochorenia: boli hlásené individuálne prípady výskytu lymfómu a lymfoproliferatívnych ochorení, ku ktorým došlo v mnohých prípadoch následkom ukončenia 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

### a) 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.

## 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. 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 adenosínu 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 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

#### Absorbpcia

Po perorálnom podaní sa metotrexát absorbuje z gastrointestinálneho traktu. V prípade podávania s nízkym dávkovaním (dávkovanie od 7,5 mg/m<sup>2</sup> do 80 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu) je priemerná biologická dostupnosť približne 70 %, ale môžu sa vyskytnúť významné interindividuálne a

intraindividuálne odchýlky (25 – 100 %). Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahnu po 1 - 2 hodinách. Biologická dostupnosť po subkutánnej, intravenózne a intramuskulárnej injekcii 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, obličkách a v slezine, kde sa môžu udržiavať týždne alebo mesiace. Keď sa podáva v nízkych dávkach, metotrexát prechádza v minimálnych množstvách do mozgovomiechového moku.

### **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 žľou. 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 poruchy funkcie obličiek je eliminácia signifikantne oneskorená. Porucha eliminácie s ohľadom na poruchu funkcie pečene nie je známa.

## **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 nekonzistentné, metotrexát **nie je klasifikovateľný** v oblasti karcinogenity u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
hydroxid sodný (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**

3 roky

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

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

## 6.5 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. Ďalšie naplnené injekčné striekačky s ochrannou časťou na ihle. Piesty injekčnej striekačky tvorí tyč piestu s uzáverom z chlórbutylovej gumy.

### 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, 8, 10, 12 a 24. Ďalšie naplnené injekčné striekačky s nasadenou ochrannou časťou na ihle.

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, 8 a 12. Ďalšie naplnené injekčné striekačky s nasadenou ochrannou časťou na ihle.

Naplnené injekčné striekačky so vsadenou injekčnou ihlou pokrytou neohybným krytom s objemom 0,50 ml: balené po 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 a 12. Ďalšie naplnené injekčné striekačky s nasadenou ochrannou časťou na ihle.

Všetky veľkosti balenia sú dostupné bez ciachovania, obsahujú naplnené injekčné striekačky s blistrovým balením a s alkoholovými tampónmi. Blistrové balenia sú pre jednotlivé injekčné striekačky s nasadenou ochrannou časťou na ihle.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## 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 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 a rovnomerne zatlačte piest, až kým nepodáte celú dávku a kým sa už piest nebude dať viac stlačiť. Udržujte rovnaký tlak na pieste, odstráňte injekčnú striekačku z kože v rovnakom 90-stupňovom uhle. Bezpečnostný uzáver na ihle bude zakrývať ihlu pri uvoľňovaní piestu. Bezpečnostný uzáver na ihle bude zakrývať ihlu po vstreknutí, aby sa zabránilo zraneniu ihlou. Toto nemá vplyv na bežné použitie injekčnej striekačky.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

29/0462/15-S

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

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. novembra 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024