

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metoject PEN 7,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 12,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 15 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 17,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 22,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 27,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Metoject PEN 30 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 pero naplnené 0,15 ml roztoku obsahuje 7,5 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,20 ml roztoku obsahuje 10 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,25 ml roztoku obsahuje 12,5 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,30 ml roztoku obsahuje 15 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,35 ml roztoku obsahuje 17,5 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,40 ml roztoku obsahuje 20 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,45 ml roztoku obsahuje 22,5 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,50 ml roztoku obsahuje 25 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,55 ml roztoku obsahuje 27,5 mg metotrexátu.  
1 pero naplnené 0,60 ml roztoku obsahuje 30 mg metotrexátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.  
Číry, žltohnedý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Metoject PEN je určený na liečbu

- aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov,
- polyartritických foriem ťažkej, aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy, keď je odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) nedostatočná,
- stredne závažnej až ťažkej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú terapiu, a závažnej formy psoriatickej artritídy u dospelých.
- 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

### **Dôležité upozornenie týkajúce sa dávkovania Metoject PEN (metotrexát)**

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

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

Pri samopodávaní metotrexátu musia byť pacienti poučení a zaškolení v správnej technike podania injekcie. Prvá injekcia Metoject PEN sa má podať pod priamym lekárskej dohľadom. Metoject PEN 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 podania injekcie.

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

### Dávkovanie

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

Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu **jedenkrát týždenne**, podaná subkutánne.

V závislosti na individuálnej aktivite ochorenia a únosnosti lieku pacientom môže byť počiatková dávka zvýšená postupne o 2,5 mg každý týždeň. Týždňová dávka 25 mg nesmie byť všeobecne presiahnutá. Dávky presahujúce 20 mg/týždeň 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.

#### *Pediatrická populácia*

#### *Dávkovanie u detí a dospievajúcich do 16 rokov s polyartritickými formami juvenilnej idiopatickej artritídy*

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 podaní u detí a mladistvých je parenterálne podanie obmedzené na subkutánnu injekciu.

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

Použitie u detí < 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 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.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

### Maximálna týždenná dávka

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 Metoject PEN na liečbu Crohnovej choroby v tejto populácii.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Metoject PEN sa má používať obozretne u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dávka sa má upraviť nasledovne:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100 %
30-59	50 %
< 30	Metoject PEN sa nesmie používať

Pozri časť 4.3.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Metotrexát sa má pacientom s výrazným súčasným alebo minulým ochorením pečene, najmä ak je spôsobené alkoholom, podávať veľmi obozretne, ak vôbec. 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 4-násobne 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).

### Spôsob podávania

Liek je určený len na jednorazové použitie.

Injekčný roztok Metoject PEN naplnený v pere možno podať len subkutánnou cestou.

O celkovej dĺžke trvania liečby rozhoduje lekár.

Pokyny o používaní injekčného roztoku Metoject PEN naplnenom v pere nájdete nižšie.

Dbajte na to, aby ste použili celý obsah.

### **Návod na subkutánne použitie injekčného pera Metoject PEN so žltým viečkom a žltým tlačidlom vstrekovania (trojkrokový autoinjektor)**

Najvhodnejšie oblasti pre podanie injekcie sú:

- horná časť stehna,

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

- brucho, okrem oblasti v okolí pupka.

1. Vyčistíte zvolené miesto pre podanie injekcie a okolitú oblasť.
2. Priamo ťahom odstráňte viečko.
3. Jemným stlačením miesta podania injekcie vytvorte kožnú riasu.
4. Riasu musíte držať stlačenú, až pokým Metoject PEN nevytiahnete z pokožky po podaní injekcie.
5. Metoject PEN pevne zatlačte do pokožky v 90-stupňovom uhle, aby ste odblokovali tlačidlo. Následne stlačte tlačidlo (kliknutie indikuje začiatok podania injekcie).
6. Metoject PEN nevyťahujte z pokožky pred koncom podania injekcie, aby ste zabránili neúplnému vstreknutiu injekcie. Môže to trvať až 5 sekúnd.
7. Metoject PEN vytiahnite z pokožky v rovnakom 90-stupňovom uhle.
8. Ochranný kryt sa automaticky umiestni na ihlu a následne sa zablokuje.

### **Návod na subkutánne použitie injekčného pera Metoject PEN s priesvitným ochranným viečkom a modrým krytom ihly (dvojkrokový autoinjektor)**

Najvhodnejšie oblasti pre podanie injekcie sú:

- horná časť stehna,
- spodná časť brucha, okrem oblasti do 5 cm okolo pupka.

1. Vyčistíte miesto pre podanie injekcie.
2. Silným, priamym ťahom odstráňte priesvitné viečko.
3. Umiestnite odhalený modrý kryt ihly v 90-stupňovom uhle proti pokožke. Nemusíte vytvárať kožnú riasu.
4. Začnite injekciu stlačením pera nadol až na doraz (prvé „kliknutie“ znamená začiatok injekcie).
5. Pokračujte držaním pera zatlačeného nadol proti pokožke na dokončenie podávania injekcie kým:
  - ✓ krátko po prvom budete počuť druhé „kliknutie“
  - ✓ alebo sa modrý piest prestane pohybovať a naplní kontrolné okienko
  - ✓ alebo uplynie 5 sekúnd
6. Vytiahnite pero z pokožky v rovnakom 90-stupňovom uhle.
7. Modrý ochranný kryt sa automaticky umiestni na ihlu a následne sa zablokuje.

Poznámka:

Pri zmene perorálnej aplikácie na parenterálne podanie sa môže vyžadovať redukcia dávky z dôvodu variabilnej biodostupnosti metotrexátu po perorálnom podaní.

Podľa súčasných liečebných smerníc možno zväžiť doplnkové podanie kyseliny listovej.

### **4.3 Kontraindikácie**

Metoject PEN je kontraindikovaný v prípade

- Precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažnej pečenej nedostatočnosti (pozri časť 4.2),
- alkoholovej závislosti,
- závažnej obličkovej nedostatočnosti (klírens kreatinínu menej ako 30 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,
- tehotenstva a dojčenie (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 oneskorením. 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 pečeňových 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 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:** Ak sú prítomné pretrvávajúce alebo významné abnormality v testoch pečeňových funkcií, iných neinvazívnych vyšetreniach fibrózy pečene alebo biopsiách pečene, liečba sa nemá začať alebo sa má prerušiť.

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.

Počas liečby metotrexátom sa nemajú podávať ďalšie hepatotoxické lieky, *okrem nevyhnutných prípadov*. Treba sa vyhnúť konzumácii alkoholu (pozri časti 4.3 a 4.5). Starostlivejšie monitorovanie pečeňových enzýmov sa má vykonať u pacientov užívajúcich súčasne iné hepatotoxické lieky.

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.

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 obličkovej nedostatočnosti, 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**: Pozorné sledovanie 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 pneumonitída, ktoré sa objavujú počas liečby metotrexátom, môžu byť indikátorom potenciálne nebezpečnej lézie a vyžadujú si prerušenie liečby a opatrné vyšetrovanie. Vyskytnúť sa môže akútna alebo chronická intersticiálna pneumonitída, 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. Ochorenia pľúc vyvolané metotrexátom neboli vždy úplne reverzibilné. Takáto lézia sa môže objaviť u všetkých dávkovaní. 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 komorbidityami. Pri podozrení na alveolárne krvácanie v pľúcach je potrebné zväžiť 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. Výskyt lymfómu vykazujúceho znaky spontánnej regresie vyžaduje začatie 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 odstrániť 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 stredne závažnej až ťažkej psoriázy, ktorá neodpovedá adekvátne na topické formy liečby, ale len keď je diagnóza určená biopsiou a/alebo po dermatologickej konzultácii.

U onkologických pacientov, ktorým bola podávaná liečba metotrexátom, boli hlásené encefalopatia/leukoencefalopatia a nemožno ich vylúčiť ani v prípade liečby 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 zvážiť 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 počas obdobia jeho podávania takisto oslabenú plodnosť, čím ovplyvňuje spermatogézu a oogenézu - 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 Metoject PEN 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 dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 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).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Oxid dusný

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.

#### 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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

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.

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

#### Perorálne antibiotiká

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

#### Antibiotiká

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

#### Lieky s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny

Metotrexát sa viaže na plazmatické bielkoviny a môže byť vytlačený inými liekmi, ktoré sa viažu na proteíny, ako sú salicyláty, hypoglykemiká, diuretiká, sulfónamidy, difenylhydantoiny, 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 slučkové diuretiká a pyrazoly (fenybutazón), 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

Vitaminové 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 Metoject PEN podáva súbežne s inými antireumatickými liekmi (napr. zlúčeniny zlata, penicilamín, hydroxychlorochinón, sulfasalazín, azatioprin).

#### Cyklosporín

Cyklosporín môže zosilniť účinnosť a toxicitu metotrexátu. Existuje zvýšené riziko renálnej dysfunkcie. Okrem toho existuje biologická pravdepodobnosť nadmernej imunosupresie a s ňou spojených komplikácií.



Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

### 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 vyhybať 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, napr. tehotenským testom, sa musí s istotou vylúčiť každú existujúcu graviditu. 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 kraniofaciálnej, kardiovaskulárnej, centrálnej nervovej sústavy a sústavy končatín).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

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 nízкодávkovej 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 nízкодávkovej 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 ľudského mlieka. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií u dojčiat je Metoject PEN kontraindikovaný počas laktácie (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**

Metoject PEN má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Počas liečby sa môžu objaviť centrálné nervové príznaky, ako je únava a závrat.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie (veľmi často) pozorované nežiaduce reakcie metotrexátu zahŕňajú gastrointestinálne poruchy napr. stomatitídu, dyspepsiú, bolesť brucha, nauzeu, stratu chuti do jedla a abnormálne hodnoty pečeňových testov napr. zvýšené hladiny ALT, AST, bilirubínu a alkalického fosfatázy. Ďalšími často sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami sú leukopénia, anémia, trombopénia, bolesť hlavy, únava, ospalosť, pneumónia, intersticiálna alveolitída/pneumonitída často spojená s eozinofiliou, orálne vredy, 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), 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: lymfóm (pozri „opis“ nižšie).

### Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia, anémia, trombopénia.

Menej časté: pancytopénia.

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.

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

Zriedkavé: fibróza pľúc, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*, 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 hodnoty pečeňových testov (zvýšené hladiny ALT, AST, alkalickej 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: zápal a vredy močového mechúra, poškodenie obličiek, poruchy močenia.

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

Neznáme: proteinúria.

#### 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: horúčka, zhoršenie hojenia rán.

Neznáme: asténia, nekróza v mieste vpichu, edém.

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

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

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

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](#).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky predávkovania

Toxicita metotrexátu postihuje najmä krvotvorný systém.

### 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 podať kalciumfolinát v rovnakom alebo vyššom množstve, ako bola toxická dávka metotrexátu, a pokračovať v dávkovaní dovtedy, kým 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 „high flux“ dialýzy.

## **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.

### Spôsob 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**

#### 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> povrchu tela) je stredná biodostupnosť približne 70 %, ale sú možné značné interindividuálne a intraindividuálne odchýlky (25-100 %). Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahnu po 1-2 hodinách.

Biodostupnosť po subkutánnej, intravenózne a intramuskulárnej injekcii je porovnateľná a je takmer 100 %.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

### 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 malých dávkach prechádza metotrexát do mozgovomiechovej tekutiny v minimálnych množstvách. 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).

### 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 podstatná enterohepatálna cirkulácia.

V prípade obličkovej nedostatočnosti je vylučovanie významne spomalené. V súvislosti s pečňovou nedostatočnosťou 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 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)

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**

2 roky.

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte naplnené perá vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

Naplnené perá obsahujúce číre naplnené injekčné striekačky (zo skla) s piestovu zátkou (chlórbutylová guma) a so vsadenou injekčnou ihlou. Striekačka je externe vybavená zariadením na automatické podanie (pero).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

Metoject PEN naplnené pero je dostupné ako trojkrokový autoinjektor so žltým viečkom a žltým tlačidlom vstrekovania alebo ako dvojkrokový autoinjektor s priesvitným ochranným viečkom a modrým krytom ihly.

#### Veľkosti balenia:

Naplnené perá s objemom 0,15 ml (7,5 mg), 0,2 ml (10 mg), 0,25 ml (12,5 mg), 0,3 ml (15 mg), 0,35 ml (17,5 mg), 0,4 ml (20 mg), 0,45 ml (22,5 mg), 0,5 ml (25 mg), 0,55 ml (27,5 mg) alebo 0,6 ml (30 mg) roztoku sú dostupné v baleniach po 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 a 24 naplnených pier.

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. Tehotné zdravotnícke pracovníčky nemajú manipulovať a/alebo podávať Metoject PEN.

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.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Telefón: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Metoject PEN 7,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0005/14-S

Metoject PEN 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0006/14-S

Metoject PEN 12,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0007/14-S

Metoject PEN 15 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0008/14-S

Metoject PEN 17,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0009/14-S

Metoject PEN 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0010/14-S

Metoject PEN 22,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0011/14-S

Metoject PEN 25 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0012/14-S

Metoject PEN 27,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0013/14-S

Metoject PEN 30 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere: 29/0014/14-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. októbra 2019

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06180-ZME  
Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06198-ZME  
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/00904-Z1B

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023