

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20090971
Разрешение № 30708, 07-08-2018
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ебетрексат 20 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Ebetrexat 20 mg/ml solution for injection, pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg метотрексат (като 21,94 mg динатриев метотрексат).

Помощни вещества с известно действие: Лекарственият продукт съдържа 4,13 mg/ml натрий (0,18 mmol/ml натрий).

1 предварително напълнена спринцовка с 0,375 ml инжекционен разтвор съдържа 7,5 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 10 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,625 ml инжекционен разтвор съдържа 12,5 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,75 ml инжекционен разтвор съдържа 15 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 0,875 ml инжекционен разтвор съдържа 17,5 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,125 ml инжекционен разтвор съдържа 22,5 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,25 ml инжекционен разтвор съдържа 25 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,375 ml инжекционен разтвор съдържа 27,5 mg метотрексат.

1 предварително напълнена спринцовка с 1,5 ml инжекционен разтвор съдържа 30 mg метотрексат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.
Бистър, жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Остър ревматоиден артрит при възрастни пациенти
- Полиартритни форми на тежки, остри, ювенилни идиопатични артрити (ЮИА), когато отговорът към нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) е незадоволителен.



- Тежки рекалцитрантни инвалидизиращи форми на псориазис при неадекватен отговор към други видове терапии, като фототерапия, PUVA-терапия и ретиноиди, и тежък псориазисен артрит при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Важно предупреждение относно дозировката на метотрексат:

При лечение на ревматоидни заболявания или кожни заболявания метотрексат трябва да се използва само веднъж седмично.

Неправилното дозиране на метотрексат може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително смърт. Моля прочете този параграф от КХП много внимателно.

Ебетрексат трябва да бъде предписван само от специалисти с опит относно различните свойства на лекарствените продукти и метода им на действие. Метотрексат се инжектира веднъж седмично.

Пациентите трябва изрично да бъдат информирани, че метотрексат се прилага **само веднъж седмично**.

Препоръчва се да се определи точен ден от седмицата като „ден за инжекция“.

Дозировка при пациенти с ревматоиден артрит:

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж седмично, приложена подкожно, интрамускулно или интравенозно. В зависимост от индивидуалния отговор на заболяването и поносимостта на пациента, началната доза може да се увеличава. Не трябва да се превишава седмична доза от 25 mg. Дози, надвишаващи 20 mg/седмично, се свързват със значително увеличаване на токсичността на продукта, особено потискане на костния мозък. Отговор на лечението трябва да се очаква приблизително след 4 – 8 седмици. След постигането на желания терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

Дозировка при деца и юноши до 16 години с полиартритни форми на ювенилен идиопатичен артрит:

Препоръчителната доза е 10-15 mg/m² телесна повърхност (BSA)/ седмично. В случаи, които не се повлияват от терапията, седмичната доза може да се увеличи до 20 mg/m² телесна повърхност/ седмично. Приложението на по-високи дози изисква по-често проследяване на пациента.

Поради недостатъчно информация относно интравенозното приложение при деца и юноши, парентералното приложение е ограничено до подкожно и интрамускулно.

Пациенти с ЮИА трябва да се лекуват в ревматологични звена, специализирани в лечение на деца/юноши.

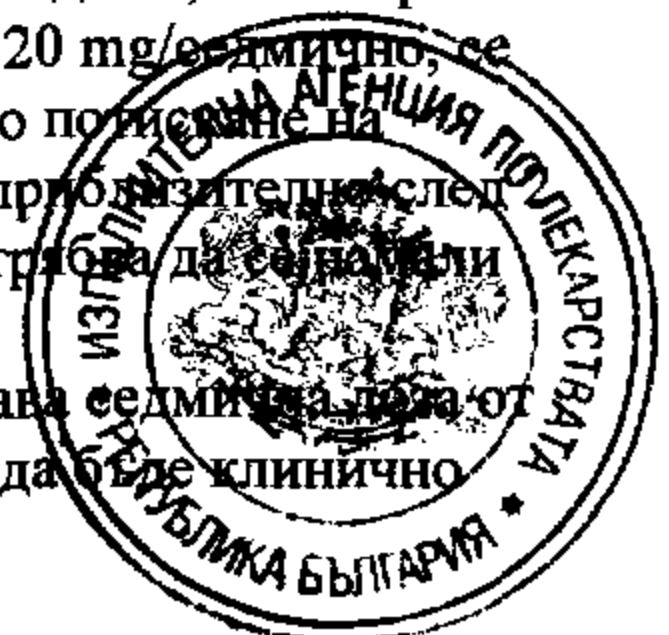
Употребата при деца под 3-годишна възраст не се препоръчва, тъй като опитът при тази възрастова група е недостатъчен.

Дозировка при възрастни с тежка форма на псориазис вулгарис или псориазисен артрит:

Препоръчва се една седмица преди започване на терапията да се приложи парентерално тестова доза от 5 – 10 mg, с цел установяване на идиосинкратични нежелани реакции.

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж седмично, приложена подкожно, интрамускулно или интравенозно. Дозата трябва да се увеличи, ако е необходимо, но не трябва да се превишава седмична доза от 25 mg метотрексат. Дози, надвишаващи 20 mg/седмично, се свързват със значително увеличаване на токсичността на продукта, особено потискане на костния мозък. В общия случай отговор на лечението трябва да се очаква приблизително след 4 – 6 седмици. След постигането на желания терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

Дозата трябва да се увеличи, ако е необходимо, но не трябва да се превишава седмична доза от 25 mg метотрексат. В някои случаи по изключение по-високата доза може да бъде клинично



обоснована, но не трябва да превишава максимална доза от 30 mg метотрексат, тъй като токсичността значително ще се повиши.

Пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция:

Метотрексат трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция. Дозата трябва да се адаптира както следва:

% от дозата, която трябва да се приложи	
Креатининов клирънс (ml/min)	
> 50	100 %
20 – 50	50 %
< 20 Метотрексат не трябва да се прилага.	

Метотрексат трябва да се прилага много предпазливо, ако изобщо се прилага, при пациенти с тежко настоящо или предишно чернодробно заболяване, особено ако е причинено от алкохол. Приложението на метотрексат е противопоказно при стойности на билирубин над 5 mg/dl (85,5 μmol/l), вж. точка 4.3.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да се обмисли намаляване на дозата поради намалената чернодробна и бъбречна функция, както и поради по-ниските резерви на фолати, които намаляват с напредване на възрастта.

Употреба при пациенти с трети обем на разпределение (плеврални изливи, асцит):

Тъй като при пациенти с трети обем на разпределение полуживотът на метотрексат може да бъде удължен до 4 пъти над нормалната продължителност, може да е необходимо намаляване на дозата или, в някои случаи, прекратяване на приложението на метотрексат (вж. точки 5.2 и 4.4).

Продължителност и начин на приложение:

Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение.

Метотрексат инжекционен разтвор може да се инжектира интрамускулно, интравенозно или подкожно (при деца и юноши само подкожно или интрамускулно).

При възрастни пациенти интравенозното приложение трябва да бъде под формата на болус. Моля вижте и точка 6.6.

Продължителността на лечението се определя от лекаря.

Преди употреба разтворът да се провери визуално.

Да се прилагат само разтвори без наличие на частици в тях.

Да се избягва контакт с кожата и лигавиците! В случай на замърсяване, засегнатите участъци трябва незабавно да се измият обилно с вода! Вижте също точка 6.6.

Лечението на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, тежък псориазис вулгарис и псориаичен артрит с метотрексат изисква продължително лечение.

Ревматоиден артрит

Терапевтичен резултат при пациенти с ревматоиден артрит може да се очаква след 4-8 седмици. Възможно е симптомите да се появят отново след прекратяване на лечението

Тежки форми на псориазис вулгарис и псориаични артрити

Терапевтичен резултат може да се очаква след 2-6 седмици. В зависимост от клиничната картина и промените на лабораторните параметри, терапията може да се възобнови или прекрати.



Забележка:

Когато се преминава от перорално приложение към парентерално приложение, може да се наложи намаляване на дозата, поради различната бионаличност на метотрексат след перорално приложение.

Може да се обмисли приложение на фолиева или фолинова киселина според настоящите препоръки за лечение.

4.3 Противопоказания

Метотрексат е противопоказан при:

- свръхчувствителност към метотрексат или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1;
- чернодробна недостатъчност, ако серумният билирубин е $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (вж. също точка 4.2);
- алкохолизъм;
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) или серумен креатинин над 2 mg/dl (вж. също точка 4.2 и 4.4),
- съществуващи кръвни дискразии, като хипоплазия на костен мозък, левкопения, тромбоцитопения или значителна анемия;
- имунен дефицит;
- сериозни, остри или хронични инфекции, като туберкулоза и ХИВ;
- стоматит, язви в устната кухина и активна гастро-интестинална язва;
- бременност, кърмене (вж. също точка 4.6);
- едновременно приложение на живи ваксини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва изрично да бъдат информирани, че терапията се прилага **веднъж седмично**, а не всеки ден. Неправилното приложение на метотрексат може да доведе до тежки, включително потенциално смъртоносни, нежелани реакции. Здравните професионалисти и пациентите трябва да бъдат ясно инструктирани.

Има съобщавания за фатален край, особено при пациенти в старческа възраст, **прилагали инцидентно ежедневно седмичната доза**.

Поради възможен токсичен ефект върху черния дроб, не трябва да се дават допълнително хепатотоксични лекарства по време на лечението с метотрексат, *освен ако това не е абсолютно необходимо* и трябва да се избягва консумацията на алкохол или много да се ограничи (вж. точка 4.5).

Бъбречна функция

При наличие на рискови фактори, дори и при гранични стойности на показателите, като нарушена бъбречна функция, едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни средства не се препоръчва (възможна е повишена токсичност).

При пациенти с нарушена бъбречна функция, лечението с метотрексат трябва да се извършва само с повишено внимание и по-ниски дози, поради забавеното елиминиране на метотрексат (вж. точка 4.2).

Тъй като метотрексат се екскретира предимно чрез бъбреците, в случай на бъбречна недостатъчност може да се очакват повишени концентрации на метотрексат, което да доведе до тежки нежелани реакции като нарушена бъбречна функция до бъбречна недостатъчност. Съобщавания са тежки нежелани реакции, включително смърт, във връзка с приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства.



По време на лечение с метотрексат може да се развие влошаване на бъбречната функция с повишаване на определени лабораторни показатели (креатинин, урея и пикочна киселина в серума).

Гастринтестинална токсичност

Състояния водещи до дехидратация (емеза, диария, стоматит) могат също да усилят токсичността на метотрексат поради повишени нива на метотрексат. В тези случаи трябва да се спре употребата на метотрексат до изчезването на тези симптоми.

Метотрексат и плеврални изливи/ асцити

При пациенти с патологично натрупване на течности в телесните кухини („трети обем“) като асцит или плеврални изливи, е удължено полуелиминирането на метотрексат, което води до неочаквана токсичност.

Плевралните изливи и асцитът трябва да се дренират преди започване на лечение с метотрексат.

По принцип е необходимо повишено внимание при пациенти с инсулинозависим диабет, както и при пациенти с увреждане на белодробната функция.

Инфекции или имунологични състояния

Вземайки предвид възможния ефект на метотрексат върху имунната система, метотрексат може да повлияе на резултатите от ваксинацията и изследванията (имунологични процедури за установяване на имунни реакции).

Следователно трябва да се избягва ваксинация с живи ваксини по време на лечение с метотрексат. Има съобщения за дисеминирана инфекция с шарка след ваксинация против едра шарка при пациенти на лечение с метотрексат.

Метотрексат индуцира реактивиране на инфекция с хепатит В или влошаване на инфекция с хепатит С, в някои случаи с фатален край. Няколко случая на реактивиране на инфекция с хепатит В са се проявили след прекратяване на лечението с метотрексат. Трябва да се проведат клинични и лабораторни изследвания, за да се оцени клинично съществуващо чернодробно заболяване при пациенти с предишна инфекция с хепатит В или С. В резултат, лечението с метотрексат може да не е подходящо при някои пациенти.

Допълнително, необходимо е особено внимание при наличието на неактивни, хронични инфекции като херпес зостер или туберкулоза, поради възможно активиране.

По време на лечение с метотрексат може да се появи опортюнистична инфекция, включително пневмоцистна пневмония, която може да завърши с летален край.

Белодробна токсичност

Белодробни усложнения, плеврален излив, авеолит или пневмонит със симптоми като общо неразположение, суха дразнеща кашлица, диспнея при натоварване до диспнея при покой, кашлица, болка в гръдния кош, температура, хипоксемия и инфилтрати при рентгеново изследване на гръдния кош, появяващи се по време на лечение с метотрексат, могат да са признаци за възможно опасно увреждане с възможен летален край.

По всяко време на лечението може да възникнат остри белодробни заболявания, индуцирани от метотрексат, като пневмонит, което не винаги е напълно обратимо и вече е съобщавано при всички дози (включително ниски дози от 7,5 mg/седмично).

Ако се подозират такива усложнения, трябва незабавно да се спре лечението с метотрексат, като е необходимо да се разграничи от инфекция (например пневмония).

Кожна токсичност



Могат да се появят тежки, понякога фатални алергични кожни реакции като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (синдром на Лейл).

При лечение с метотрексат могат да се появят отново радиационно индуциран дерматит и слънчево изгаряне (повторна реакция). Псориазичните лезии могат да се обострят по време на UV-облъчване и едновременно приложение на метотрексат.

При пациентите, получаващи ниска доза метотрексат, понякога могат да се появят малигнени лимфоми, които в някои случаи могат да регресират след спиране на лечението с метотрексат. Ако лимфомите не регресират спонтанно, е необходимо започване на лечение с цитостатици. Повишена честота на лимфом по време на лечение с метотрексат не се открива в скорошно проучване.

Интравенозното приложение на метотрексат може да доведе до остър енцефалит (възпаление на мозъка) и оста енцефалопатия (необичайна промяна на мозъка) с фатален край.

Употреба в старческа възраст

Има съобщавания за фатален край, особено при пациенти в старческа възраст, прилагали по погрешка ежедневно седмичната доза. По-специално пациентите в старческа възраст трябва да бъдат изследвани на по-кратки интервали за ранни признаци на токсичност. Дозата метотрексат трябва да бъде коригирана, поради напредването на възрастта и понижената чернодробна и бъбречна функция (вж. точка 4.2)

Педиатрична популация

Лечението с метотрексат при деца и юноши трябва да бъде въведено и проследявано само от специалисти с достатъчно опит в диагностицирането и лечението на съответното заболяване.

Метотрексат и фертилитет

Има съобщения, че метотрексат причинява нарушения на фертилитета, олигоспермия, менструални нарушения и аменорея при хора, по време на лечението и малко след прекратяването му. Освен това, метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и увреждане на плода при хора. По тази причина, възможните рискове от ефектите върху възпроизводителната способност трябва да се обсъдят с мъжете и жените пациенти в детородна възраст (вж. точка 4.6).

Препоръчвани изследвания и мерки за безопасност

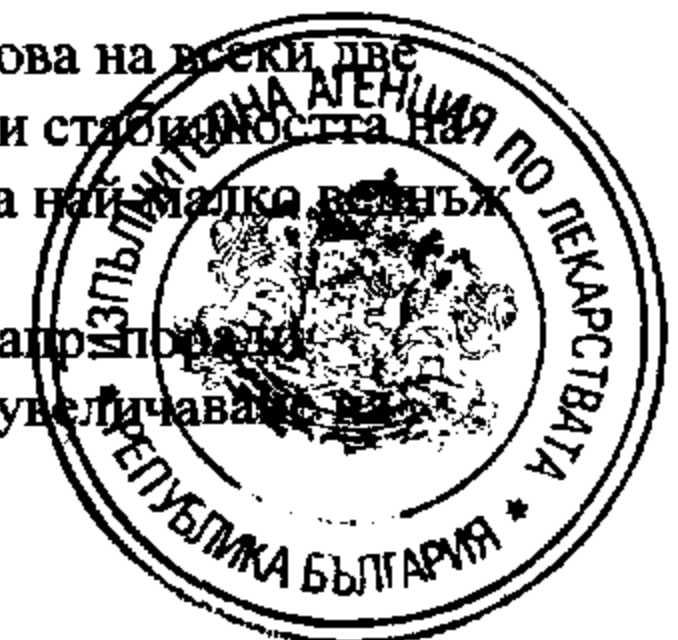
Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението с метотрексат, за да могат симптомите на интоксикация да бъдат забелязани веднага.

Преди започване на терапия:

- пълно кръвно изследване с диференциално броене и тромбоцити
- определяне на чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ), билирубин
- серумен албумин
- ако е необходимо рентгенография на гръден кош
- бъбречни функционални тестове (ако е необходимо с креатининов клирънс)
- серологично изследване за хепатит (А, В, С)
- ако е необходимо трябва да се изключи туберкулоза

По време на терапията (веднъж седмично през първите две седмици, след това на всеки две седмици през следващия месец; след това, в зависимост от броя левкоцити и стабилността на пациента - поне един път в месеца през следващите шест месеца и след това най-малко веднъж на всеки три месеца).

Също при увеличаване на дозата или при повишени нива на метотрексат (напр. поради дехидратация, повишена токсичност на метотрексат) трябва да се обмисли увеличаване на честотата на проследяване на пациента.



1. Преглед на устната кухина и гърлото за промени в лигавицата.
2. Пълна кръвна картина с диференциално броене и тромбоцити.
3. Изследване на чернодробните ензими в серума

Преходни увеличения на трансаминазите до два или три пъти над нормата са наблюдавани при 13-20% от пациентите. Постоянни аномалии в чернодробните ензими и/или намаляване на серумния албумин може да е индикация за тежка хепатотоксичност.

Ензимната диагностика не позволява надеждна прогноза за развитието на морфологично откриваема хепатотоксичност, т. е., дори в случай на нормални трансаминази може да са налични чернодробна фиброза, която може да се идентифицира само хистологично, или чернодробна цироза в по-редки случаи. В случай на постоянно повишение на чернодробните ензими трябва да се има предвид понижение на дозата или спиране на лечението. За тежки форми на псориазис, вижте също точка 6 „Чернодробна биопсия“.

4. Проследяване на бъбречната функция/серумни стойности на креатинина
Ако е повишен серумния креатинин, дозата трябва да се понижи. Не трябва да се провежда лечение с метотрексат, ако серумните стойности на креатинин са над 2 mg/dl.

В случай на гранични стойности на показателите на бъбречната функция (например в напреднала възраст) проследяването трябва да се извършва по-често (по-внимателно). Това се отнася особено, ако допълнително се дават лекарствени средства, нарушаващи елиминирането на метотрексат, причиняващи нефротоксичност (напр. нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) или е възможно да доведат до нарушения на хематопоезата.

5. Разпитване на пациента във връзка с възможна белодробна дисфункция, ако е необходимо, се извършва функционално изследване на белите дробове.
6. Чернодробна биопсия

При ревматологични показания липсват доказателства, които да подкрепят използването на чернодробна биопсия за мониториране на чернодробната токсичност. При пациентите с псориазис няма единодушно мнение по отношение използването на чернодробна биопсия преди и по време на терапията. Необходимо е по-нататъшно проучване за установяване дали чрез серийни чернодробни химични тестове или пропептид тип III колаген може да се установи хепатотоксичност. Това проучване трябва да разграничи пациентите без рискови фактори от тези с рискови фактори, като например прекомерна консумация на алкохол, постоянни високи нива на чернодробни ензими, анамнеза за чернодробно заболяване, фамилна обремененост с наследствени чернодробни заболявания, захарен диабет, затлъстяване, предходен контакт с хепатотоксични лекарства или химикали, продължително лечение с метотрексат или кумулативни дози от 1,5 g или по-високи.

В случай на постоянно увеличаване на свързаните с черния дроб ензими, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Забележки

Поради риска за възникване на тежки и дори фатални токсични реакции, пациентите трябва да бъдат напълно информирани от лекаря за възможните рискове (включително ранни признаци и симптоми на токсичност) и препоръчаните мерки за безопасност. Те трябва да бъдат информирани за необходимостта да се консултират незабавно с лекаря, ако се появят симптоми на интоксикация, както и за необходимостта от последващо наблюдение за симптоми на интоксикация (включително редовни лабораторни изследвания).



Дози над 20 mg/седмично се свързват със значително увеличаване на токсичността на продукта, особено потискане на костния мозък.

Специална забележка

Контактът на метотрексат с кожата и лигавиците трябва да се избягва. В случай на замърсяване, засегнатите участъци трябва да се измият обилно с вода.

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий в една доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При проведени експерименти с животни е установено, че нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства (НПВЛС) като салицилова киселина, могат да намалят тубуларната секреция на метотрексат и съответно да увеличат неговата токсичност. В клинични изпитвания при пациенти с ревматоиден артрит, при които са прилагани едновременно НПВЛС и салицилова киселина не е наблюдавано повишаване на нежеланите лекарствени реакции. Може да се продължи лечението на ревматоиден артрит с такива лекарствени продукти по време на терапия с ниски дози метотрексат, но само под стриктен лекарски контрол.

Едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа (омепразол, пантопразол, лансопразол) може да доведе до забавена или потисната елиминация през бъбреците на метотрексат и да доведе до повишени плазмени нива на метотрексат с клинични признаци и симптоми за токсичност. Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Редовната консумация на алкохол и приема на други хепатотоксични лекарствени продукти повишава възможността от хепатотоксични ефекти на метотрексат.

Пациенти, приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени средства по време на терапията с метотрексат (напр. лефлуномид, азатиоприн, сулфасалазин и ретиноиди), трябва да бъдат внимателно наблюдавани поради възможност за повишена хепатотоксичност. По време на лечение с метотрексат консумацията на алкохол трябва да се избягва.

Салицилати, фенилбутазон, фенитоин, барбитурати, транквиланти, перорални контрацептиви, тетрациклини, деривати на амидопирин, сулфонамиди и р-аминобензоена киселина изместват метотрексат от серумните албумини, като по този начин се увеличава неговата бионаличност (косвено повишаване на дозата).

Пробенцид и слаби органични киселини също могат да намалят тубуларната секреция на метотрексат и по този начин индиректно да повишат дозата.

В някои случаи, антибиотици, като пеницилини, гликопептиди, сулфонамиди и цефалотин могат, в отделни случаи, да намалят бъбречния клирънс на метотрексат, като увеличат серумните му концентрации и да предизвикат спонтанна хематологична и гастро-интестинална токсичност.

Тубулната секреция се понижава от ципрофлоксацин. Употребата на метотрексат с този лекарствен продукт трябва да се проследява внимателно.

Пероралните антибиотици, като тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбиращи широкоспектърни антибиотици, инхибират чревната флора или потискат бактериалния метаболизъм и поради това могат да намалят чревната абсорбция на метотрексат или да оказват влияние върху ентерохепаталната му циркулация.



При (пре-) медикация с лекарствени продукти с нежелани ефекти върху костния мозък (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин), трябва да се има предвид възможността за изразени хематопоеични нарушения.

Едновременният прием с лекарства, които предизвикат дефицит на фолати (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол), може да предизвика повишена токсичност на метотрексат.

Особено внимание трябва да се обърне при дефицит на фолиева киселина.

От друга страна, едновременният прием на лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина, или витаминни продукти, които съдържат фолиева киселина или нейни производни, могат да нарушат ефикасността на метотрексат.

По правило, не се очаква повишена токсичност на метотрексат при едновременен прием на други антиревматоидни лекарствени продукти (напр. съединения на златото, пенициламин, хидроксихлороквин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин).

Въпреки че комбинацията от метотрексат и сулфасалазин може да усилва ефективността на метотрексат, поради инхибирането на синтеза на фолати от сулфасалазин, може да възникне повишен риск от засилване на нежеланите реакции, което е било наблюдавано при отделни пациенти в няколко клинични проучвания.

Метотрексат може да намали клирънса на теофилин. Необходимо е проследяване на кръвните нива на теофилин при едновременно приложение с метотрексат.

Трябва да се избягва прекомерната консумация на напитки, съдържащи кафеин или теофилин (кафе, безалкохолни напитки, съдържащи кафеин, черен чай) по време на терапията с метотрексат, тъй като е възможно понижаване ефикасността на метотрексат поради възможно взаимодействие между метотрексат и метилксантини на аденозиновите рецептори.

Комбинираното приложение на метотрексат и лефлуномид може да повиши риска от панцитопения. Метотрексат води до повишение на плазмените нива на меркаптопурините. Поради тази причина при комбинация с такива продукти се налага корекция на дозата.

Метотрексат е противопоказан при едновременно приложение на живи ваксини (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Метотрексат е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). При проведени изследвания с животни, метотрексат е показал репродуктивна токсичност, особено при приложение през първия триместър (вж. точка 5.3). Метотрексат е показал тератогенен ефект при хора; има съобщения, че причинява смърт на плода и/или вродени увреждания.

Приложението му при ограничен брой жени (42) е довело до повишена честота (1:14) на малформации (черепни, сърдечно-съдови и на крайниците). Когато метотрексат е бил прекратен преди забременяване, се съобщава за нормални бременности.

При жени в репродуктивна възраст трябва да се изключи всяка възможност за бременност, като се вземат съответните мерки, например провеждане на тест за бременност, преди започване на терапията.

Контрацепция при мъже и при жени

Жените не трябва да забременяват по време на терапията с метотрексат и пациентите в сексуално активна възраст (жени и мъже) трябва да използват надеждна контрацепция по време на лечението с метотрексат и най-малко 6 месеца след това (вж. точка 4.4). Ако въпреки взетите мерки настъпи бременност по време на този период, пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалния риск по отношение на плода.



Трябва да се има предвид, че оптималният интервал от време след края на лечението с метотрексат на единия партньор до бременност не е известен. Публикуваните в литературата препоръки са за периоди от време между 3 месеца и 1 година.

Кърмене

Метотрексат е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3), тъй като преминава в кърмата и има риск от развитие на токсичност у кърмачето. Ако е необходимо лечение с метотрексат по време на периода на кърмене, кърменето трябва да се прекрати преди започване на лечението.

Фертилитет

Метотрексат е генотоксичен и затова всички жени, които желаят да забременеят, се съветват да получат генетична консултация, ако е възможно, преди терапията, а мъжете трябва да потърсят съвет относно възможността за съхранение на сперма преди започване на терапията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на употребата на метотрексат могат да се проявят нежелани реакции от страна на централната нервна система като умора и вертиго, като в отделни случаи може да бъде нарушена способността за шофиране и/или работа с машини (вж. точка 4.8). Това важи в по-голяма степен при употребата на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Появата и тежестта на нежеланите реакции зависи от прилаганата доза и честотата на приложение на метотрексат. Дори при ниски дози могат да възникнат тежки нежелани реакции и затова е необходимо внимателно проследяване на пациентите през кратки интервали. Повечето нежелани реакции са обратими, ако се установят рано. При поява на нежелани реакции, дозата трябва да се намали или терапията да бъде прекратена, като се вземат съответните мерки за неутрализиране на нежеланите ефекти (вж. точки 4.9). Терапията с метотрексат може да се поднови само след внимателна преценка на необходимостта от нея и с повишено внимание за повторна поява на токсичност.

Честотата в таблицата е определена както следва:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100 < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Допълнителни данни са посочени в таблицата по-долу.

При всяка категория в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Могат да се появят следните нежелани реакции:

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Херпес зостер	Сепсис	Херпес симплекс, хепатит	Опортунистични инфекции (включително случаи с метастазен край), метален

						сепсис, хистоплаз- мена и криптоко- кова микозна нокардиоза, десимини- ран херпес симплекс, инфекции, причинени от цитомега- лен вирус, включител- но пневмония, реактиви- ране на инфекция с хепатит В и влошаване на инфекция с хепатит С.
Неоплазми – доброкачес- твени, злокачестве- ни и неопределе- ни (вкл. кисти и полипи)			Отделни случаи на лимфом ¹			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкоцито- пения, тромбоцито- пения, анемия	Панцитопе- ния, агрануло- цитоза, хематопое- тични нарушения	Мегалобласт на анемия	Тежко потискане на костния мозък, апластична анемия.	Лимфадено- патия, лимфопро- лиферативн и нарушения (частично обратими), еозинофили я и неутропения ²
Нарушения на имунната система			Тежки алергични реакции до анафиллак- тичен шок.		Хипогама- глобулин- емия	Имуносупр- есивна АГЕНЦИЯ повишена температура алергичен васкулит
Нарушения на метаболизма			Захарен диабет			



и храненето						
Психични нарушения			Депресия	Промени в настроението, преходни нарушения на възприятието		
Нарушения на нервната система		Главоболие, умора, сънливост, парестезия.	Хемипареза, световъртеж, обърканост, гърчове, левкоенцефалопатия/енцефалопатия (при парентерално приложение)	Пареза, говорни нарушения, включително дизартрия и афазия	Болка, мускулна астения на крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане).	
Нарушения на очите				Тежки зрителни нарушения (неясно или замъглено виждане), тежка дизопия с неизвестна етиология	Конюнктивит	
Сърдечни нарушения				Хипотония	Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада	
Съдови нарушения			Васкулити (като симптом на тежка токсикация).	Тромбоемболични прояви ⁴		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Белодробни усложнения, дължащи се на интерстициален алвеолит/пневмонит и свързани с тях смъртни случаи ⁵	Пулмонална фиброза, плеврален излив	Фарингит, респираторен арест	Пневмоцитна пневмония, хронична обструктивна белодробна болест, бронхиална астма	
Стомашно-чревни нарушения ⁶	Липса на апетит, гадене, повръщане,	Диария ⁷	Язви и кървене в стомашно-чревния	Ентерити, мелена. Гингвинит	Хематемеза	



	коремна болка, възпаление и язви на лигавицата на устната кухина и гърлото ⁷		тракт, панкреатит			
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ [ГГТ], АСАТ [ГОТ], алкална фосфатаза и билирубин)		Развиване на мастна дегенерация на черния дроб, фиброза и цироза ⁸ ; намаляване на серумния албумин.	Остър хепатит и хепатотоксичност	Остра чернодробна некроза	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Екзантема, еритема, сърбеж.	Уртикария, фоточувствителност, повишена пигментация на кожата, загуба на коса, нодулоза, болезнени лезии на псориазисните плаки, тежки токсични реакции: обриви с мехури по кожата, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лейл).	Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, петехии, екхимози, мултиформна еритема, кожни ериматозни обриви.	Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия.	Влошено заздравяване на рани
Нарушения на мускулно-скелетната система и			Артралгия, миалгия, остеопороза.	Стрес-фрактура на костите.		



съединител- ната тъкан						
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дизурия.	Азотемия.	Протеинурия	
Състояния, свързани с бременност- та, родовия и послеродови я период			Фетални малформац ии	Аборт	Смърт на фетуса	
Нарушения на възпроизво- дителната система и гърдата			Вагинално възпаление и язви.	Олигоспер- мия, менструални нарушения, които регресират в края на лечението	Нарушена овогенеза, спермато- генеза, загуба на либидо, импотент- ност, вагинално течение, безплодие	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			След интрамус- кулно приложе- ние на метотрек- сат, могат да се появят общи локални нежелани реакции (чувство на парене) или увреждане (образуване на стерилни абсцеси, нарушение на мастната тъкан) в областта на инжектира- нето.		Повишена температура ⁹	

¹ претърпяващ обратно развитие в повечето случаи след спиране на лечението с метотрексат.



² Първи признаци за тези животозастрашаващи усложнения могат да бъдат: фебрилитет, възпалено гърло, язви на устната лигавица, грипоподобни оплаквания, силно изтощение, епистаксис и дерматорагия. Използването на метотрексат трябва да се прекрати незабавно, ако броят на кръвните клетки значително намалее.

³ необходимо е да се изясни бактериална или микотична септицемия!

⁴ включително артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на ретиналните вени, пулмонална емболия

⁵ независимо от дозата и продължителността на лечението с метотрексат

⁶ Ако се появят диария или язви в оралната или фарингеалната област, лечението може да е необходимо да се прекрати поради риск от гастроинтестинални перфорации или хеморагичен ентерит

⁷ особено през първите 24-48 часа след приложението на Ебетрексат

⁸ наблюдава се често независимо от редовния мониторинг и нормалните стойности на чернодробните ензими

⁹ Подкожното приложение на метотрексат се понася добре локално. Досега са наблюдавани само леки локални кожни реакции, които намаляват в хода на лечението.

Нежеланите реакции, които се наблюдават обикновено при по-високи дози метотрексат в онкологията включват:

Нечести: Тежка нефропатия, бъбречна недостатъчност

Много редки: Необичайно усещане в черепа, преходна слепота/загуба на зрение

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

а) Симптоми на предозиране

Опитът след пускане на пазара е показал, че предозиране с метотрексат настъпва предимно след перорално приложение, но също и след интравенозно или интрамускулно приложение.

Съобщенията за перорално предозиране са за приета по невнимание седмична доза като дневна (като обща доза или разделена на няколко отделни приема). Симптомите след перорално предозиране засягат предимно хемопоетичната и гастро-интестиналната система.

Симптомите включват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, потискане на костния мозък, мукози, стоматит, язви в устната кухина, гадене, повръщане, гастро-интестинални язви и гастро-интестинално кървене. При някои пациенти не се наблюдават признаци на предозиране.

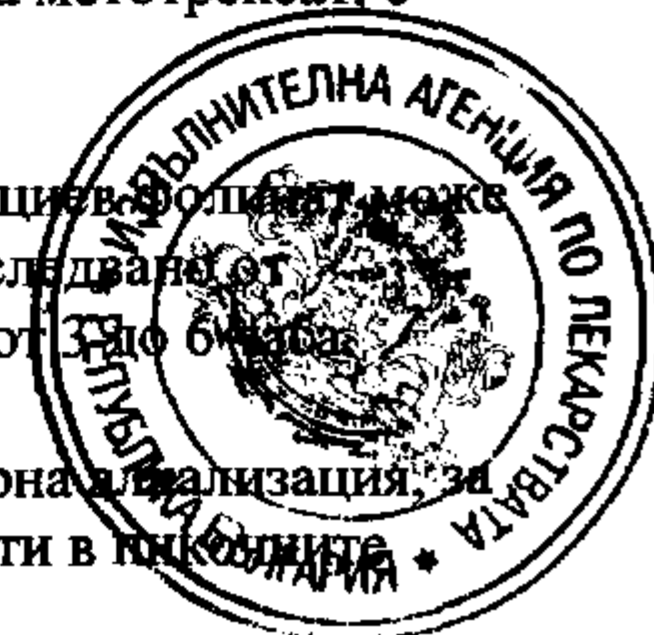
Има съобщения за смъртни случаи в резултат на предозиране. В тези случаи се съобщава също за сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

б) Лечение при предозиране

Специфичен антидот, който неутрализира нежеланите токсичните ефекти на метотрексат, е калциев фолилат.

Ако левкоцитите се понижат при ниска доза метотрексат, напр. 6-12 mg калциев фолилат може да се инжектира възможно най-скоро интравенозно или интрамускулно, последвано от прилагане няколко пъти (най-малко 4 пъти) на същата доза през интервали от 3 до 6 часа.

В случай на масивно предозиране, може да се наложи хидратиране и уринарна алкализация, за да се предотврати преципитацията на метотрексат и/или неговите метаболити в бъбреците.



пътища. Хемодиализата и перитонеалната диализа не са показали, че подобряват елиминирането на метотрексат. Има съобщения за постигане на ефективен клирънс на метотрексат с остра, интермитентна хемодиализа с използване на диализатор с висока пропускливост.

При пациенти с ревматоиден артрит, полиартритен ювенилен идиопатичен артрит, псориазисен артрит или псориазис вулгарис, приложението на фолиева или фолинова киселина може да намали токсичността на метотрексат (гастро-интестинални симптоми, възпаление на лигавицата на устата, загуба на коса и повишаване на чернодробните ензими), виж точка 4.5. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин В₁₂ преди използването на фолиева киселина, тъй като фолиевата киселина може да маскира дефицит на витамин В₁₂, особено при пациенти на възраст над 50 години.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имunosупресори, аналози на фолиевата киселина, АТС код: L01BA01

Метотрексат е антагонист на фолиевата киселина, принадлежи към групата на цитотоксичните агенти, известни като антиметаболити. Той действа чрез конкурентно инхибиране на ензима дихидрофолатредуктаза и по този начин инхибира синтеза на ДНК. До сега не е установено дали ефективността на метотрексат – при лечение на псориазис, псориазисен артрит и хроничен полиартрит – се дължи на противовъзпалителния или на имunosупресивния ефект и доколко индуцираното от метотрексат повишаване на екстрацелуларната концентрация на аденозин на местата на възпаление допринася за тези ефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

При перорално приложение метотрексат се абсорбира от стомашно-чревния тракт. При приложение в ниски дози (7,5 mg/m² до 80 mg/m² телесна повърхност), средната бионаличност е приблизително 70%, въпреки че са възможни значителни междуиндивидуални и интраиндивидуални отклонения (25-100%). Плазмени пикови концентрации се достигат за 1-2 часа. Бионаличността е сходна при подкожно, интравенозно и интрамускулно приложение. Приблизително 50% от метотрексат се свързва с плазмените протеини. При разпределяне в тъканите на организма, той се акумулира предимно в черния дроб, бъбреците и далака под формата на полиглутамати, които могат да се запазят в продължение на седмици или месеци. Когато се прилага в ниски дози, минимални количества метотрексат преминават в ликвора; при високи дози (300 mg/kg телесно тегло) в ликвора се откриват концентрации от 4 до 7 µg/ml. Времето на елиминационен полуживот средно е 6-7 часа, като значително варира (3-17 часа). При пациенти с трети обем на разпределение (плеврални изливи, асцити), елиминационният полуживот може да се удължи до 4 пъти. Приблизително 10% от приложената доза метотрексат се метаболизира в черния дроб. Основният метаболит е 7-хидроксиметотрексат. Елиминирането главно на непроменената форма се извършва през бъбреците, чрез гломерулна филтрация и активна секреция в проксималните тубули. Приблизително 5-20% метотрексат и 1-5% 7-хидроксиметотрексат се елиминират чрез жлъчката. Има изразена ентерохепатална циркулация.

В случай на бъбречна недостатъчност се наблюдава значително забавяне на елиминирането. Не е установено дали се нарушава елиминирането при пациенти с чернодробна недостатъчност. Метотрексат преминава през плацентарната бариера при плъхове и маймуни.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Хронична токсичност

Проведените изследвания за хронична токсичност при мишки, плъхове и кучета, показват токсични ефекти под формата на гастро-интестинални лезии, миелосупресия и хепатотоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

При проведени дългосрочни изследвания при плъхове, мишки и хамстери не са открити доказателства за туморогенен потенциал на метотрексат. Метотрексат причинява генни и хромозомни мутации както *in vitro*, така и *in vivo*. Предполага се наличие на мутагенен ефект при хората.

Репродуктивна токсичност

Установени са тератогенни ефекти при четири вида животни (плъхове, мишки, зайци, котки). При маймуни резус не са установени малформации, сравними с тези при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Натриев хидроксид за корекция на рН

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

Продуктът трябва да се използва веднага след отварянето му. Вижте точка 6.6.

6.4 Специални условия на съхранение

За условията на съхранение след първо отваряне вижте точка 6.3.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ебетрексат се предлага в предварително напълнени спринцовки с обем от 1,25 ml (за 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml и 0,875 ml), 2,25 ml (за 1 ml, 1,125 ml, 1,25 ml и 1,375 ml) или 3,0 ml (за 1,5 ml) от безцветно стъкло (тип I съгласно Европейската Фармакопея) с еластомерен накрайник и бутало с еластомерен стопер.

Всяка кутия съдържа 1, 4, 5, 6, 12 или 30 предварително напълнени спринцовки с 0,375 ml, 0,5 ml, 0,625 ml, 0,75 ml, 0,875 ml, 1,0 ml, 1,125 ml, 1,25 ml, 1,375 ml и 1,5 ml инжекционен разтвор, инжекционни игли за еднократна употреба със или без предпазна капачка и тампони със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Използването и изхвърлянето трябва да бъде както при други цитостатични продукти в съответствие с местните изисквания. Бременните жени от медицинския персонал не трябва да прилагат и/или използват Ебетрексат.

За еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожава.

Неизползваният продукт или отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията за цитотоксични продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090471

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 27/10/2009
Подновяване на РУ: 19/09/2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2015

