

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Класиф. №	20090771
Разрешение №	64267 / 03-01-2024
ВГ/МА/МР	
Обобщение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 0,18 mmol/ml натрий (4,13 mg/ml натрий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Бистър, жълтеникав инжекционен 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 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 при приложение на Ебетрексат (метотрексат):

За лечение на ревматоиден артрит, ювенилни идиопатични артрити (ЮИА) и псориазис Ебетрексат (метотрексат) трябва да се използва само веднъж седмично.

Грешки при дозирането при употребата на Ебетрексат (метотрексат) могат да доведат до сериозни нежелани реакции, включително и смърт. Моля, прочетете тази точка от Кратката характеристика на продукта много внимателно.

Ебетрексат трябва да се предписва само от лекари с опит в използването му и пълно разбиране на рисковете от терапията с метотрексат.

Ебетрексат се инжектира веднъж седмично.

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

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

Пациентите трябва да бъдат информирани и обучени на правилната техника на инжектиране при самостоятелното приложение на метотрексат. Първата инжекция Ебетрексат трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение.

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.

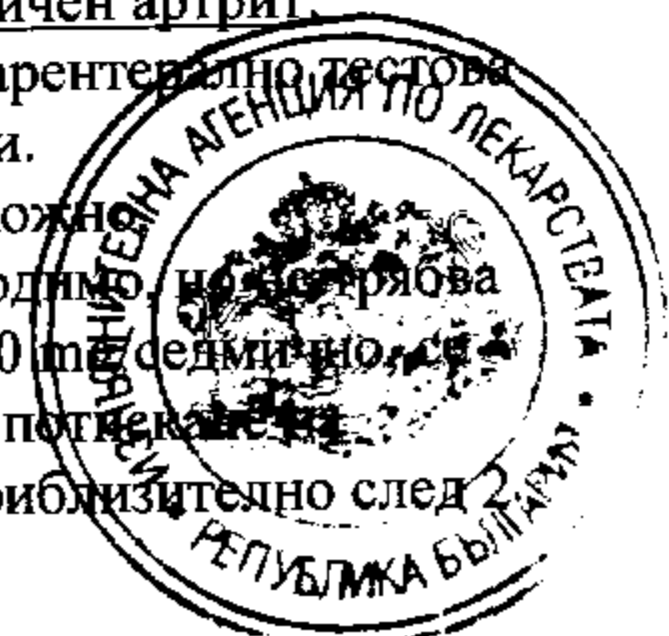
Пациенти с ЮИА трябва да се лекуват в ревматологични звена, специализирани в лечение на деца/юноши.

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 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 2



– 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:

Ебетрексат 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 %
<u>< 20 Метотрексат не трябва да се прилага.</u>	

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 $\mu\text{mol/l}$), вж. точка 4.3.

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 псориазисен 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 псориазисни 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;
- тежко чернодробно увреждане, ако серумният билирубин е $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (вж. също точка 4.2);
- алкохолизъм;
- тежко бъбречно увреждане (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 и кърмене (вж. 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 бъбречно увреждане може да се очакват повишени концентрации на метотрексат, което да доведе до тежки нежелани реакции като нарушена бъбречна функция до бъбречна недостатъчност. Съобщаване



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).

Гастроинтестинална 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 полуюелиминирането 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).



Освен това се съобщава за пулмонална алвеоларна хеморагия, когато метотрексат се използва за ревматологични и други, свързани с тях показания. Това събитие може също да е свързано с васкулит и други коморбидности. Трябва да се обмислят съвременни изследвания при съмнение за пулмонална алвеоларна хеморагия за потвърждаване на диагнозата.

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). Псориактичните 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.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Има съобщения за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти, които получават метотрексат, предимно в комбинация с друго имуносупресивно средство. ПМЛ може да е с летален изход и трябва да се има предвид при диференциалната диагноза при имуносупресирани пациенти с поява на нови или влошаване на неврологичните симптоми.

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.

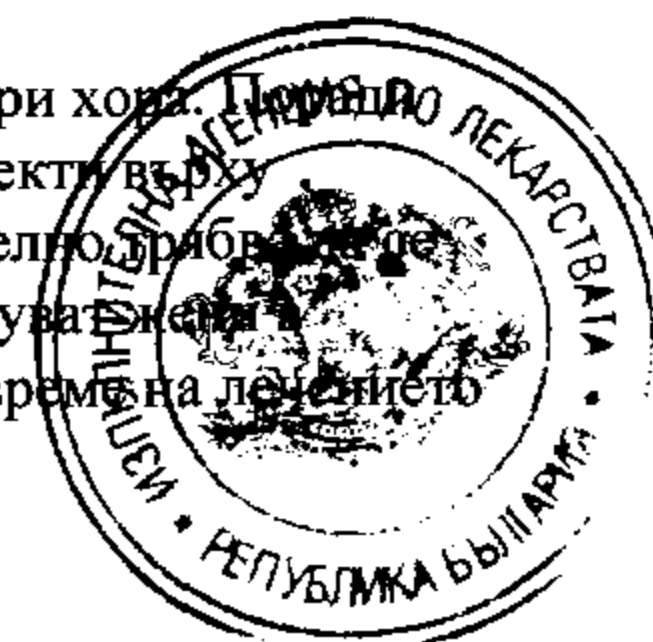
Фертилитет и репродуктивност

Фертилитет

Съобщава се, че при хора метотрексат причинява олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея, по време на и за кратък период от време след спиране на терапията, като води до нарушения на фертилитета, засягайки сперматогенезата и оогенезата по време на периода на приложението му — ефекти, които изглежда са обратими при преустановяване на лечението.

Тератогенност — риск от репродуктивни проблеми

Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и малформации на плода при хора. Поради това, с пациентките в детородна възраст трябва да се обсъдят възможните ефекти върху репродуктивността, аборт и вродени малформации (вж. точка 4.6). Задължително трябва да се потвърди липсата на бременност преди използване на Ебетрексат. Ако се лекуват жени в сексуално зряла възраст, трябва да се извършва ефективна контрацепция по време на лечението и поне шест месеца след това.



За консултация относно контрацепция за мъже 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 чернодробната функция

Не трябва да се започва лечение или то трябва да бъде преустановено, ако са налице постоянни или значителни отклонения в показателите на чернодробната функция, други неинвазивни изследвания за чернодробна фиброза или чернодробна биопсия.

Преходни увеличения на трансаминазите до два или три пъти над горната граница на нормата са наблюдавани с честота 13-20% от пациентите. Постоянни повишения на чернодробните ензими и/или намаляване на серумния албумин може да са показател за тежка хепатотоксичност. В случай на трайно увеличение на чернодробните ензими, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Хистологични промени, фиброза и по-рядко чернодробна цироза, може да не бъдат предшествани от отклонения във функционалните чернодробни тестове. Има случаи на цироза, когато трансаминазите са нормални. Затова е необходимо да се имат предвид и неинвазивни диагностични методи за мониториране на състоянието на черния дроб в допълнение към функционалните чернодробни изследвания. Към чернодробна биопсия трябва да се подхожда индивидуално, като се имат предвид съпътстващите заболявания на пациента, миналата анамнеза и рисковете, свързани с биопсия. Рисковите фактори за хепатотоксичност включват предхождаща значителна консумация на алкохол, трайно повишение на чернодробните ензими, минала анамнеза за чернодробно заболяване, фамилна обремененост с наследствени чернодробни нарушения, захарен диабет, затлъстяване и предишна употреба на хепатотоксични лекарства или химически вещества, както и продължително лечение с метотрексат.

Не трябва да се предписват допълнителни хепатотоксични лекарствени продукти по време на лечението с метотрексат, освен ако не е крайно необходимо. Трябва да се избягва консумацията на алкохол (виж т.4.3 и 4.5). Необходимо е да се провежда



стриктно проследяване на чернодробните ензими при пациенти, които приемат едновременно други хепатотоксични лекарствени продукти.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с инсулинозависим захарен диабет, тъй като по време на лечението с метотрексат, в единични случаи е било установено развитие на чернодробна цироза без повишаване на трансaminaзите.

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.

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 Ебетрексат 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 едновременно хематологична и гастроинтестинална 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 се широкоспектърни антибиотици, инхибират чревната флора или потискат бактериалния метаболизъм и поради това могат да намалят чревната абсорбция на метотрексат или да окажат 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 Ебетрексат и 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 фолиева киселина 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 кофеин или теофилин (кафе, безалкохолни напитки, съдържащи кофеин, черен чай) по време на терапията с метотрексат, тъй като е възможно понижаване ефикасността на метотрексат поради възможното 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.



Употребата на азотен оксид потенцира ефекта на метотрексат върху метаболизма на фолиева киселина, което води до повишена токсичност, като тежка непредвидима миелосупресия и стоматит. Въпреки че този ефект може да се намали чрез приложение на калциев фолинат, съпътстващата употреба на азотен оксид и метотрексат трябва да се избягва.

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

Фармакокинетични взаимодействия

Трябва да се имат предвид фармакокинетичните взаимодействия между метотрексат, антиконвулсивни лекарствени продукти (понижени кръвни нива на метотрексат) и 5-флуороурацил (повишено $t_{1/2}$ на 5-флуороурацил).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Метотрексат е противопоказан по време на бременност при неонкологични показания (вж. точка 4.3). Ако настъпи бременност по време на лечение с метотрексат и до шест месеца след това, трябва да се направи медицинска консултация относно риска от вредни въздействия върху детето, свързани с лечението, и да се направят ехографски изследвания, за да се потвърди нормалното развитие на плода.

При проучвания с животни метотрексат показва репродуктивна токсичност, особено през първия триместър (вж. точка 5.3). Доказано е, че метотрексат има тератогенен ефект при хора; съобщава се, че причинява смърт на плода, спонтанни аборти и/или конгенитални аномалии (например краниофациални, на сърдечносъдовата и централната нервна система и свързани с крайниците).

Метотрексат е мощен тератоген при хората, като при него има повишен риск от спонтанен аборт, ограничение на вътрематочния растеж и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност.

- Спонтанни аборти са съобщени при 42,5 % от бременните жени, с експозиция на нискодозова терапия с метотрексат (по-малко от 30 mg/седмично), в сравнение със съобщената честота от 22,5 % при пациентките, лекувани с други лекарства, различни от метотрексат.

- При жени, които по време на бременност са с експозиция на нискодозова терапия с метотрексат (по-малко от 30 mg/седмично), се наблюдават значими вродени дефекти при 6,6 % от живородените деца, в сравнение с приблизително при 4 % от живородените от пациентки, лекувани с други лекарства, различни от метотрексат.

Наличните данни за експозиция на метотрексат по време на бременност, по-висока от 30 mg/седмица, са недостатъчни, но се очакват по-високи честоти на спонтанни аборти и вродени малформации.

Когато приложението на метотрексат е прекъснато преди зачеване, се съобщава за нормална бременност.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените не трябва да забременяват по време на терапия с метотрексат и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с метотрексат и поне 6 месеца след това (вж. точка 4.4). Преди започване на лечението, жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за риска от малформации, свързани с метотрексат, и всяка съществуваща бременност трябва да се изключи със сигурност, като се предприемат подходящи мерки.



чрез тест за бременност. По време на лечението тестовете за бременност трябва да бъдат повтаряни, както е клинично необходимо (например при всеки пропуск на контрацепция). Пациентките с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани относно предотвратяване и планиране на бременност.

Контрацепция при мъже

Не е известно дали метотрексат се намира в семенната течност. Показано е, че метотрексат е генотоксичен при проучвания с животни, така че рискът от генотоксични ефекти върху клетките в спермата не може напълно да бъде изключен. Ограничени клинични данни не показват повишен риск от малформации или спонтанен аборт след експозиция на бащата на ниски дози метотрексат (по-малко от 30 mg/седмично). При по-високи дози липсват достатъчно данни за оценка на рисковете от малформации или спонтанен аборт след експозиция на бащата.

При сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки от женски пол, като предпазни мерки се препоръчва да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента от мъжки пол и поне 3 месеца след спиране на приема на метотрексат. Мъжете не трябва да даряват семенна течност по време на лечението или в продължение на 3 месеца след преустановяване на приема на метотрексат.

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 засяга сперматогенезата и оогенезата и може да намали фертилитета. Съобщава се, че при хора метотрексат причинява олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея. В повечето случаи тези ефекти изглеждат, че са обратими след преустановяване на лечението.

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 Ебетрексат. 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 ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

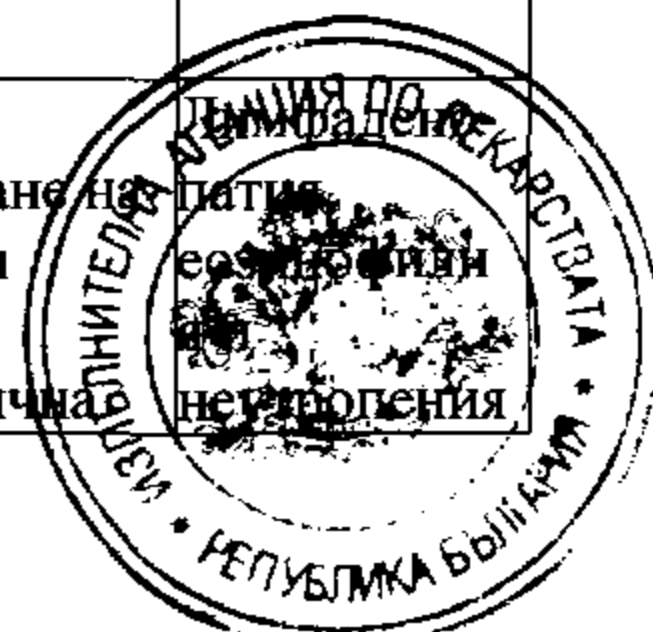
Допълнителни данни са посочени в таблицата по-долу.



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	Опортюни- стични инфекции (в някои случаи с фатален край), летален 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-	Мегалобласт на анемия	Тежко потискане на костния мозък, апластична	Тяжка пациентска неутопленост



			тични нарушения		анемия, лимфопролиферативни нарушения (виж описанието по-долу)	²
Нарушения на имунната система			Тежки алергични реакции до анафилактичен шок.		Хипогамаглобулинемия	Имуносупресия, повишена температура ³ , алергичен васкулит
Нарушения на метаболизма и храненето			Захарен диабет			
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, менингизъм (парализа, повръщане), парестезия/хипоестезия.	
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 интоксикация).	Тромбоемболични събития 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	Пулмонална алвеоларна хеморагия
Стомашно-чревни нарушения ⁶	Липса на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, възпаление и язви на лигавицата на устната кухина и гърлото ⁷	Диария ⁷	Язви и кървене в стомашно-чревния тракт, панкреатит	Ентерити, мелена. Гингвинит	Хематемеза	Неинфекциозен перитонит
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, косопад, нодулоза, болезнени лезии на псориазис-	Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, петехии, екхимози, мултиформна еритема, кожни еритематозн	Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия.	Влошено заздравяване на рани, ексфолиация на кожата/ексфолиативен дерматит



			ните плаки, тежки токсични реакции: обриви с мехури по кожата, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лейл).	и обриви.		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия, миалгия, остеопороза.	Стрес-фрактура на костите.		Остеонекроза на челюстта (вторично към лимфопролиферативни нарушения)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дизурия.	Азотемия.	Протеинурия	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			Фетални малформации	Аборт	Смърт на фетуса	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вагинално възпаление и язви.	Олигоспермия, менструални нарушения, които регресират в края на лечението	Нарушена овогенеза, сперматогенеза, загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, безплодие	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			След интрамускулно приложение на метотрексат		Повишена температура	



			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 инжектирането.			
--	--	--	--	--	--	--

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.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Лимфом/лимфопролиферативни нарушения: има съобщения за отделни случаи на лимфом и други лимфопролиферативни нарушения, които са намалели в редица случаи, след като лечението с метотрексат е било преустановено.

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 подозиран лекарствен продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителна 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 фолинат.

Ако левкоцитите се понижат при ниска доза метотрексат, напр. 6-12 mg калциев фолинат 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 пикочните 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, косопад 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.

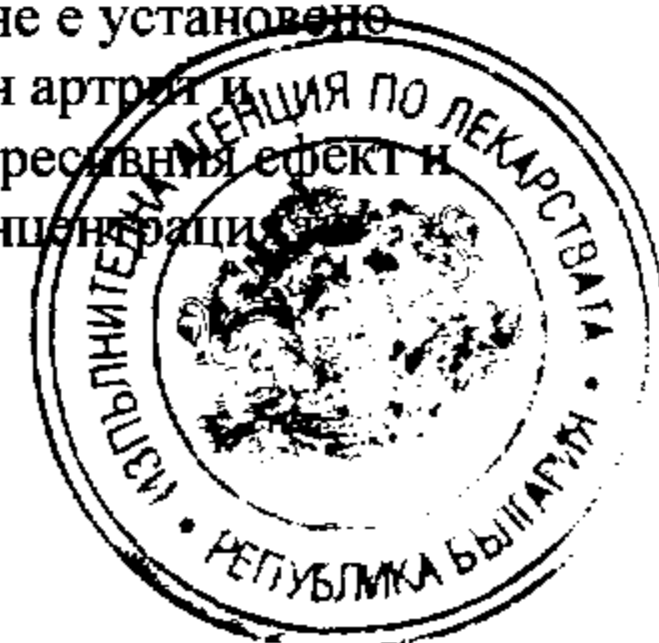
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства; Имуносупресори, Други имуносупресори, АТС код: L04AX03

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 имуносупресивния 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 ($7,5 \text{ mg/m}^2$ до 80 mg/m^2 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 $7 \text{ } \mu\text{g/ml}$. 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 pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да 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 предварително напълнена спринцовка 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 или 1,5 ml инжекционен разтвор, инжекционни игли за еднократна употреба със или без предпазна капачка и тампони със спирт.

Групови опаковки, съдържащи 4, 5, 6, 12 или 30 предварително напълнени спринцовки (1 предварително напълнена спринцовка в картонена кутия).

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

Reg.№: 20090471

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

Дата на първо РУ: 27/10/2009

Дата на последно подновяване: 19/09/2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

