

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|---|--------------------|
| БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Приложение 1 към Ред. № 10000167/68/69 на продукта - Приложение 1 | |
| Регистрационен № | 20000167/68/69 |
| Разрешение № | 26335-7 08-07-2014 |
| Оразбранце № | / |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метотрексат “Ебеве” 2,5 mg таблетки
Methotrexat “Ebewe” 2,5 mg tablets

Метотрексат “Ебеве” 5 mg таблетки
Methotrexat “Ebewe” 5 mg tablets

Метотрексат “Ебеве” 10 mg таблетки
Methotrexat “Ebewe” 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg, 5 mg или 10 mg метотрексат (*methotrexate*).
За пълния списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

Метотрексат “Ебеве” са бледо жълти таблетки, с жълти до червени напръскани точки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Остър ревматоиден артрит при възрастни пациенти.
- Тежък псoriазис, когато отговорът към други терапии, като фототерапия, PUVA-терапия, и ретиноиди е незадоволителен, и тежък psoriатичен артрит при възрастни пациенти.
- Цитостатик: поддържаща терапия при остра лимфоцитна левкемия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Важно предупреждение при приложение на метотрексат:

При използване на метотрексат за лечение на ревматоидни заболявания или кожни заболявания, приложението трябва да е само веднъж седмично.

Неправилното приложение на метотрексат може да причини сериозни нежелани реакции, включително такива с фатален край. Моля, прочетете много внимателно тази точка от настоящата кратка характеристика.

При ревматоиден артрит и псoriазис: лекарственият продукт трябва да се прилага само от лекари-специалисти в дерматологията, ревматологията и вътрешни болести.

Препоръчва се една седмица преди започване на терапията да се приложи парентерално тестова доза, с цел установяване на идиосинкритични нежелани реакции.

- Това лекарство трябва да се приема само веднъж на седмица.
- Вашият лекар може да определи в рецептата точен ден от седмицата за прием на дозата Ви.

Дозиране при пациенти с ревматоиден артрит:

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж седмично.



Дозата може да прилага и като три приема на 2,5 mg през 12 часа в един фиксиран ден на седмицата.

В зависимост от индивидуалния отговор на заболяването и поносимостта на пациента, началната доза може постепенно да се увеличава с 2,5 mg на седмица.

Не трябва да се превишава седмична доза от 20 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. При постигане на желания терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

Дозиране при възрастни с тежка форма на псориазис:

Препоръчва се първоначална доза от 2,5 mg до 5 mg, з да се прецени поносимостта/токсичността (при телесно тегло около 70 kg).

Средната доза е 7,5 mg веднъж седмично.

Дозировката трябва да се увеличава постепенно (5 mg -7,5 mg на седмица) до постигане на оптимален клиничен резултат при непрекъснато следене на лабораторните показатели.

Оптималната седмична доза от 30 mg не трябва да се превишава. Отговор на лечението може да се очаква приблизително след 2 – 6 седмици.

В случаи на липса на отговор след 8 седмици със седмични дози от 25 mg, лечението с метотрексат трябва да бъде преустановено.

При постигане на желания терапевтичен ефект, поддържащата доза трябва да бъде намалена до възможната най-ниска ефективна доза.

Все още не е установена оптималната продължителност на лечението, но предварителните данни сочат, че първоначално постигнатият терапевтичен ефект може да бъде продължен поне за две години чрез непрекъснати поддържащи дози. При преустановяване на лечението до 3-6 седмици може да се очаква възвращене на симптомите.

Цитостатик:

Метотрексат трябва да се прилага само от специалист онколог. Дозировките и начина на приложение могат да са много различни. Ако не е предписано друго и най-вече при комбинирана терапия перорално метотрексат се прилага в дози от 2,5 mg до 30 mg/m² веднъж седмично.

По-високи дози трябва да бъдат прилагани парентерално.

При деца препоръчителната доза приложена парентерално е от 1 g/m² до 5 g/m² телесна повърхност, веднъж седмично.

При възрастни средната дозировка е 1,5 g/m² телесна повърхност, веднъж седмично.

При поддържащо лечение на **остра лимфоцитна левкоза** при деца, се препоръчва перорален прием на дози до 20 mg/m² седмично заедно с интравенозно приложение и интратекална ЦНС-профилактика.

Интратекално приложение на метотрексат е допустимо само за разтвори, които не надвишават концентрация от 5 mg/ml. В случай на интратекално приложение, метотрексат се дозира според възрастта, тъй като обемът на ликвора е по-тясно обвързан с възрастта, отколкото в телесната повърхност или теглото.

| | |
|-----------------------|--|
| Деца под 1 година | 6 mg метотрексат интратекално |
| Деца на 1 година | 8 mg метотрексат интратекално |
| Деца на 2 години | 10 mg метотрексат интратекално |
| Деца на 3 до 8 години | 12 mg метотрексат интратекално |
| Пациенти над 8 години | 12 mg до максимално 15 mg метотрексат интратекално |

Забележка:

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



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

4.3 Противопоказания

Метотрексат не трябва да се използва при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в т.6.1
- чернодробна недостатъчност (вж. също точка 4.2),
- алкохолизъм,
- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min, вж. също точка 4.2),
- нарушени хемopoетични функции, 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 гастроинтестинална язва,
- бременност, кърмене (вж. също точка 4.6),
- едновременно прилагане на живи ваксини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вашият лекар може да определи в рецептата един ден от седмицата за прием на дозата Ви.

Пациентите трябва да бъдат информирани да спазват стриктно еднократния седмичен прием на продукта.

Пациентите трябва да знаят за възможните ползи и рискове (включително и ранните белези и симптоми на токсичност) при терапията с метотрексат. Трябва да им бъде обяснена необходимостта от незабавна консултация с лекар при поява на симптоми на интоксикация и да са информирани за необходимото последващо проследяване за интоксикация (включително и лабораторни тестове).

Метотрексат може да се прилага само от квалифициран лекар, с опит в антинеопластичната химиотерапия.

Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание и в намалени дози при пациенти с увредена бъбречна функция, поради забавено елиминиране (вж т.4.2).

Състояния свързани с дехидратация като повръщане, улцеративен стоматит, диария, могат да доведат до повишаване на токсичността на метотрексат, поради повишени плазмени нива. В тези случаи употребата на метотрексат трябва да се преустанови до отшумяване на симптомите, особено при малки деца и пациенти в напреднала възраст.

При пациенти с патологично задържане на течности като плеврален излив или асцит, полуживотът на елиминиране от плазмата е удължен. Преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки за евакуация на изливите или терапията да се преустанови.

Необходимо е специално внимание при съпровождащ инсулин-зависим захарен диабет, както и при нарушена белодробна функция.

При налична неактивна, хронична инфекция (херпес зостер, туберкулоза, хепатит Б или С), е необходимо повищено внимание, поради възможно активиране.

Лезиите при псориазис могат да се влошат от UV светлина при съпътстваща терапия с метотрексат.

Енцефалопатия/левкоенцефалопатия е докладвана при онкологично болни, приемащи метотрексат и не може да бъде изключена като проява и при неонкологично болни пациенти лекувани с метотрексат.

Пациенти в старческа възраст



Специално пациентите в старческа възраст трябва да бъдат наблюдавани за ранни признания на токсичност (виж т.4.2).

Педиатрична популация

Употребата при деца под 3 години не се препоръчва, тъй като няма достатъчно данни относно ефикасността и безопасността в тази популация (виж т.4.2).

Препоръчителни изследвания и мерки за безопасност

Преди започване на лечението или преди възобновяване на третирането на пациентите с метотрексат след терапевтични паузи:

- ПКК с диференциално броене и тромбоцити
- Чернодробни ензими
- Билирубин
- Серумен албумин
- Рентгенография на гръден кош
- Изследване на бъбречната функция
- При клинични индикации да се изключват туберкулоза и хепатит

По време на лечението (поне веднъж на месец през първите 6 месеца и на всеки 3 месеца след това)

Честотата на изследванията трябва да бъде увеличена също и при повишаване на дозата.

1. Преглед на устата, гърлото и лигавиците.
2. ПКК с диференциално броене и тромбоцити. Потискане на хемопоезата, вследствие провежданото лечение с метотрексат, може да настъпи внезапно и при използване на относително безопасни дози. Изразено понижение на броя на левкоцитите или тромбоцитите е показател за незабавно преустановяване приема на лекарствения продукт и започване на подходящо поддържащо лечение. На пациентите трябва да се обясни, че трябва да съобщават при всички признания и симптоми на инфекция. Тези, които приемат едновременно и хематотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид) трябва да бъдат внимателно проследявани заброя на кръвните клетки и тромбоцитите.
3. Чернодробна функция: Особено внимание трябва да се обърне на евентуалната појва на чернодробна токсичност, която може да възникне без съответни промени в чернодробните показатели. При наличие на патологични промени в чернодробните показатели или въз основа на данните от чернодробната биопсия, установени преди или по време на терапията, не трябва да се започва лечение с метотрексат, или то трябва да се преустанови. Подобни аномалии би трябало нормално да отзувчат до две седмици, след което лечението може да се възстанови по преценка на лекаря.

Чернодробни ензими: временно покачване на трансаминазите до 2-3 пъти над горната граница, са били съобщавани при пациентите с честота 13-20%. При трайно увеличение на чернодробните ензими трябва да се обмисли понижаване на дозата или прекратяване на лечението.

Поради потенциално токсичния му ефект върху черния дроб, по време на лечението с метотрексат не трябва да се приемат други хепатотоксични лекарствени продукти, освен ако не е крайно необходимо. Консумацията на алкохол изобщо трябва да се отбягва или поне значително да се намали (виж т.4.5). Трябва да се проследяват чернодробните ензими при пациентите, които приемат други хепатотоксични лекарствени продукти (лефлуномид). Същото важи и при предписването на хематотоксични лекарствени продукти (лефлуномид).

Няма категорични данни, които да подкрепят чернодробната биопсия като метод за мониториране на чернодробната токсичност при болни с ревматоиден артрит. В случаи на



дългосрочно лечение на тежък псoriазис с Метотрексат Ебеве, чернодробна биопсия може да бъде извършена в зависимост от степента на хепатотоксичност.

Полезно е разграничаването между пациенти с нормален и повишен риск за хепатотоксичност.

a). Пациенти без рискови фактори

Според настоящите разбирания, чернодробна биопсия не е необходима преди кумулативната доза да достигне 1-1,5 g.

б). Пациенти с рискови фактори

Първични фактори:

- Анамнеза за злоупотреба с алкохол
- Продължително увеличение на чернодробните ензими
- Анамнеза за чернодробно заболяване, вкл. Хроничен хепатит Б или С
- Фамилна анамнеза за наследствено чернодробно заболяване

Вторични фактори (с по-малка значимост):

- Захарен диабет
- Затлъстяване
- Анамнеза за експозиция на хепатотоксични лекарства или вещества.

Чернодробна биопсия се препоръчва при тези пациенти по време на или скоро след започване на лечението с Метотрексат Ебеве. Тъй като малък брой пациенти прекъсват терапията си по някаква причина след 2-4 месеца, първата биопсия може да бъде отложена за след първоначалната фаза. Тя трябва да се извърши, когато е предвидена дългосрочна терапия.

Повторни чернодробни биопсии се препоръчват след достигане на кумулативната доза 1-1,5 g.

Чернодробна биопсия не се приема при следните случаи:

- Старческа възраст
- Пациенти с остро заболяване
- Пациенти с противопоказание за чернодробна биопсия (сърдечна нестабилност, показатели на кръвосъсирването извън норма)
- Пациенти с лоша прогноза.

По-чести изследвания може да са необходими:

- В началната фаза на лечението
- При повишаване на дозата
- В случаи на повишен риск от покачване на нивото на метотрексат в кръвта (напр. дехидратация, нарушена бъбречна функция, допълнителни или повищени дози на съпътстващи лекарства, като нестероидни противовъзпалителни).

4. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез изследвания на бъбреците и анализ на урината. Тъй като метотрексат се елиминира основно през бъбреците, при бъбречна недостатъчност може да се очаква повищена серумна концентрация, което може да е причина за тежки нежелани реакции. В случаи, когато бъбречната функция може да е компрометирана (старческа възраст), мониторирането трябва да е по-често. Това се отнася най-вече когато лекарствен продукт се прилага едновременно и може да засегне елиминирането на метотрексат, когато причинява бъбречно увреждане (НСПВС) или които могат потенциално да доведат до нарушения в кръвотворната функция. Дехидратацията също може да усили токсичността на метотрексат.

5. Оценка на дихателната система: Необходимо е повищено внимание към симптомите за нарушена функция на белите дробове и ако е необходимо белодробни функционални тестове. Белодробното засягане изисква бърза диагностика и спиране на метотрексат. Белодробните симптоми (особено суха, непродуктивна кашлица) или неспецифичен пневмонит, на фона на лечение с метотрексат, може да е индикатор за потенциално сериозни лезии и да изисква преустановяване на лечението и внимателно проучване.



Макар че могат да варират, типичните оплаквания на пациент с метотрексат индуцирана белодробна болест са висока температура, кашлица, диспнея, хипоксемия, инфильтрат на рентгеновата снимка и изключена възможност за инфекция.

6. Възможно е, поради ефекта си върху имунната система, метотрексат да влоши отговора към ваксините и да повлияе върху резултатите от имунологичните тестове. Специално внимание също е необходимо при наличие на неактивна, хронична инфекция (херпес зостер, туберкулоза, хепатит Б и С) поради възможност за евентуално активиране.

Метотрексат може да бъде генотоксичен. Преди да бъде предписан метотрексат е необходим тест за бременност. Метотрексат предизвиква ембриотоксичност, аборт и вродени дефекти при хората. Метотрексат засяга сперматогенезата и овогенезата по време на употребата му, което може да доведе до намален фертилитет. Смята се, че тези ефекти са обратими при преустановяване на лечението. По време на терапията и 6 месеца след приключването ѝ се изисква използването на ефективни контрацептивни методи, както от жените, така и от мъжете. Репродуктивния рисков трябва да бъде обсъден с пациентите в детеродна възраст и техните партньори и да бъдат адекватно консултирани.

Не се препоръчва на мъжете да стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след приключване на лечението с метотрексат. Тъй като метотрексат може да причини необратимо увреждане на сперматогенезата, на мъжете се препоръчва криоконсервиране на сперма (виж т.4.6).

Да се спазват указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

Таблетките Метотрекат Ебеве съдържа лактозаmonoхидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хепатотоксичността може да бъде увеличена при редовен прием на алкохол или хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите, които трябва да приемат хепатотоксични лекарства (азатиоприн, лефлуномид, сулфасалазин, ретиноиди) трябва да бъдат допълнително наблюдавани. Редовният прием на алкохол трябва да се избягва.

Салицилати, фенилбутазон, дифенилхидантон (=фенитоин), барбитурати, успокоителни, перорални контрацептиви, тетрациклини, амидопиринови деривати, сулфонамиди, както и р-аминобензоена киселина, известват метотрексат от свързвашите протеини в плазмата, като увеличават бионаличността, а така и токсичността му (индивидуално покачване на дозата).

Пеницилините могат да намалят бъбречния клирънс на метотрексат, така че повишените серумни концентрации на метотрексат могат да се проявят с едновременна хематологична и гастроинтестинална токсичност.

Пероралните антибиотици, като тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбиращи се, широкоспектърни антибиотици, могат да намалят чревната абсорбция на метотрексат или да повлияят енtero-хепаталната циркулация, като потиснат чревната флора и метаболизма на метотрексат от бактериите.

Пробенецид и слабите органични киселини могат да намалят екскрецията на метотрексат и така също да предизвикат индиректно покачване на дозата.

В случай на премедикация с лекарствен продукт, който проявява нежелани реакции върху костния мозък (сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пиридегамидин), трябва да се обърне внимание на възможността за проява на изявени нарушения на кемоцитите (формирането на кръвта).



Едновременното приложение на лекарствени продукти, причиняващи фолатен дефицит (сульфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол) могат да доведат до повищена токсичност на метотрексат. Специално внимание е необходимо също в случай на вече съществуващ фолатен дефицит. От друга страна, едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи фолинова киселина или витамини, може да понижи ефикасността на метотрексат.

Рискът от взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва да бъде отчетен при пациенти, приемащи ниски дози метотрексат, особено онези, с нарушена бъбречна функция. В случай, че е необходима комбинирана терапия, трябва да се проследяват броя на кръвните клетки и бъбречната функция. Трябва да се внимава в случай, че и НСПВС и метотрексат се приемат в рамките на 24 часа, тъй като тогава може да се увеличат плазмените нива на метотрексат и да предизвикат повищена токсичност.

Ако Метотрексат Ебеве и основни лекарства (злато съдържащи, пенициламин, хидрохлорокин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) се използват едновременно, най-общо не се очаква увеличение на токсичните ефекти на метотрексат.

Въпреки че комбинацията метотрексат и сулфасалазин може да усили ефекта на метотрексат и да доведе до увеличение на нежеланите лекарствени реакции поради потискане на синтезата на фолиева киселина, такъв ефект е наблюдаван само в няколко проучвания при единични случаи.

Едновременната употреба на метотрексат и теофилин може да намали клирънса на теофилин. Затова плазмените нива на теофилин трябва да се следят на определени интервали.

Съобщавано е за едновременно прилагане на метотрексат и омепразол, при което е била отчетена забавена екскреция през бъбреците на метотрексат. Единичен случай на едновременна употреба с пантопразол показва потискане на бъбречната екскреция на метаболита 7-хидроксиметотрексат и също проява на миалгия и втрисане.

Прекомерният прием на напитки, съдържащи кофеин или теофилин (кафе, кофеин съдържащи безалкохолни напитки, черен чай) трябва да се избягват по време на лечение с метотрексат, тъй като ефективността му може да бъде намалена поради взаимодействие между метотрексат и метилксантините при аденоzinовите рецептори.

Съпътстващата употреба на меркаптопурин и метотрексат може да увеличи бионаличността на меркаптопурин, вероятно поради потискане на метаболизирането на меркаптопурин.

Имайки предвид възможния ефект върху имунната система, метотрексат може да причини лъжливи резултати при изпитване за ваксини или изследвания (имунологични процедури за отчитане на имунна реакция). Ваксиниране с живи ваксини трябва да бъде избягвано при пациенти лекувани с метотрексат.

Метотрексат Ебеве с храна и напитки

Таблетките трябва да се приемат 1 час преди или 1,5-2 часа след хранене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Метотрексат Ебеве е противопоказан по време на бременност (виж т.4.3). при проучвания при животни, метотрексат е показал репродуктивна токсичност, особено по време на първия триместър (виж т.5.3). Установено е, че метотрексат има тератогенен ефект при хората; съобщени са случаи на вътреутробна смърт и/или вродени малформации. Експозицията на ограничен брой бременни жени (42) е довела до увеличена честота (1:14) на малформации (мозъчни, сърдечно-съдови и на крайниците). Когато приемът на метотрексат е бил прекъснат преди зачеването, са описани нормално протекли бременности.



При жени в детеродна възраст, всяка възможност за бременност трябва да бъде изключена като се направи тест за бременност преди да се назначи терапията.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението и полово зрелите пациенти (и жени и мъже) трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Метотрексат Ебеве и поне още 6 месеца след приключването (вж т.4.4).

Ако все пак, обаче, настъпи бременност през този период, необходима е медицинска консултация относно риска от увреждане на детето, свързан с лечението.

Кърмене

Тъй като метотрексат преминава в майчиното мляко и може да причини токсичност на кърмените бебета, лечението е противопоказано през периода на кърмене (вж т.4.3). Ако лечението по време на кърмене е наложително, то кърменето трябва да бъде преустановено преди започване на терапията.

Фертилитет

Тъй като метотрексат може да бъде генотоксичен, всички жени, които искат да забременеят трябва да проведат генетична консултация, ако е възможно, преди началото на лечението. На мъжете се препоръчва криоконсервиране на сперма (вж т.4.6).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метотрексат оказва слабо до умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Тъй като са възможни прояви от страна на ЦНС като умора, световъртеж и сънливост по време на употреба на метотрексат, способността на пациентите за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена в единични случаи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Появата и тежестта на нежеланите реакции зависи от прилаганата доза и честотата на приложение на Метотрексат Ебеве. 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 ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), 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 | Снеизвес- ти |
|--------------------------------|------------------------|--------------|----------------|--------------|--|-------------------------|
| Инфекции и инфекции | | | | | Сепсис, опортюнистични инфекции (в | |



| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| | | | | | някои случаи с фатален изход), инфекции, причинени от цитомегален вирус. Съобщавани са случаи на нокардиоза, хистоплазмоза, криптококова микоза и дисеминиран херпес симплекс. | |
| Сърдечни нарушения | | | | Перикардит , перикарден излив, перикардна тампонада | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия | Панцитопения, агранулоцитоза, хематопоетични нарушения | Мегалобластна анемия | Тежко потискане на костния мозък, апластична анемия. Лимфаденопатия, лимфопролифериращи нарушения (частично обратими), еозинофилия и неутропения. Първи признаци на тези животозастрашаващи усложнения са: фебрилитет, възпалено гърло, язви на лигавицата на устата, грипоподобни симптоми, изразена умора, епистаксис и хеморагии по кожата. Прилагането на метотрексат трябва незабавно да се спре, ако броят на кръвните клетки намалее | |



| | | | | | | |
|--|--|------------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------------------|
| | | | | | значително. | |
| Нарушения на имунната система | | | Алергични реакции, анафилактичен шок | | Имуносупресия, хипогамаглобулинемия, алергични васкулити | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | Захарен диабет | | | |
| Психични нарушения | | | Депресия | Промени в настроение то | Безсъние | |
| Нарушения на нервната система | | Главоболие, умора, сънливост | Световъртеж, обърканост, гърчове | | Болка, мускулна астения или парастезия на крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), оствър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане) | Левкопатия (липса на кожни пигменти) |
| Нарушения на очите | | | | Тежки зрителни нарушения | Конюктивит, ретинопатия | |
| Неоплазми- доброкачествени, злокачествени и неопределенни (вкл. кисти и полипи) | | | Отделни случаи на лимфом, който претърпява обратно развитие в повечето случаи след спиране на лечението с метотрексат. При проведено неотдавна проучване не е установена връзка между терапията с метотрексат и увеличение броя на | | | |



| | | | | | |
|---|--|---|---------------------|--|---|
| | | | случайте на лимфом. | | |
| Съдови нарушения | | | Васкулити | Хипотензия , тромбоемб олични прояви (включител но артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на ретиналните вени, пулмонална емболия). | |
| Респираторни, гръден и медиастинални нарушения | | Белодробни усложнения, дължащи се на интерстиционален алвеолит/ пневмония и свързани с тях смъртни случаи (независимо от дозата и продължителността на лечението с метотрексат) Типични симптоми са: общо заболяване, суха, дразнеща кашлица, задух, водещ до диспнея в покой, болки в гърдите, фебрилитет. | Пулмонарна фиброза | Фарингит, апнея, бронхиална астма – с реакции като кашлица, диспнея и откриване на патологични и изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция. | Пневмоцитна пневмония и други белодробни инфекции, хронична обструктивна белодробна болест, плеврални изливи. |



| | | | | | | |
|----------------------------------|--|--|---|--|---|---|
| | | <p>Ако има съмнение за такива усложнения, лечението с Метотрексат Ебеве трябва да бъде прекъснато незабавно и трябва да бъде изключена възможността за инфекции (включително пневмония).</p> | | | | |
| Стомашно-чревни нарушения | <p>Липса на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, възпалени е и язви на лигавицата на устната кухина и гърлото (особено през първите 24-48 часа след прилагането на Метотрексат Ебеве). Стоматит, диспепсия.</p> | <p>Диария (особено през първите 24-48 часа след прилагането на Метотрексат Ебеве).</p> | <p>Язви и кървене в стомашно-чревния тракт.</p> | <p>Ентерити, мелена. Гингвинит, малабсорбиция.</p> | <p>Хематемеза, токсичен мегаколон.</p> | |
| Хепато-билиарни нарушения | <p>Повишаване на чернодробните ензими (ALAT)</p> | | <p>Развиване на мастна дегенерация на черния дроб, фиброза и цироза</p> | <p>Остър хепатит и хепатотоксичност</p> | <p>Реактивиране на хроничен хепатит, остра чернодробна дегенерация, чернодробна</p> |  |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|
| | [GPT], ASAT [GOT], алкална фосфатаза и билирубин). | (наблюдава се често независимо от редовния мониторинг и нормалните стойности на чернодробни те ензими); намаляване на серумния албумин. | | атрофия. Наблюдавани са също херпес симплекс вирусен хепатит и чернодробна недостатъчност (вж. също забележките относно чернодробна биопсия в точка 4.4). | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Екзема, еритема, сърбеж | Уртикария, фоточувствителност, повишенна пигментация на кожата, загуба на коса, влошено заздравяване на рани, увеличаване на ревматоидните нодули, херпес зостер, болезнени лезии на псoriазни сите плаки (псориатичните лезии могат да се обострят при UV облъчване по време на терапията с метотрексат (вж. също 4.4)); тежки токсични реакции: васкулити, обриви с мехури по кожата, синдром на Стивънс-Джонсън, | Повищено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, петехии, екхомози, мултиформна еритема, кожни ериматозни обриви. | Остра паронихия, фурункулоза, телангектазия, хидраденит | |



| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|---|--|
| | | | токсична епидермална некроза (синдром на Лейл). | | | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и заболявания на костите | | | Артralгия, миалгия, остеопороза. | Непълна фрактура на костите. | | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | Възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дизурия. | Бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, азотемия. | Протеинурия | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | | | Фебрилитет | |
| Нарушения на възпроизвъдителната система и гърдата | | | Вагинално възпаление и язви. | Олигоспермия, менструални нарушения | Загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, безплодие, гинекомастия. | |

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

Съобщавани са случаи на предозиране, понякога с фатален край, поради погрешен прием на таблетките метотрексат веднъж дневно вместо веднъж седмично, но са известни и случаи след i.v или i.m приложение. Най-често наблюдаваните симптоми при тези случаи са били хематологични и гастро-интестинални оплаквания.

a) Симптоми на предозиране



Нежеланите токсични ефекти на метотрексат засягат предимно хемопоетичната и гастроинтестиналната системи. Симптомите включват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, потискане на костния мозък, мукоза, стоматит, язви в устната кухина, гадене, повръщане, гастроинтестинални язви и гастроинтестинално кървене. При някои пациенти не са наблюдавани признания на предозиране.

Има съобщения за смъртни случаи поради сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

б) Лечение при предозиране

Специфичен антидот, който неутрализира токсичните ефекти на метотрексат, е калциев фолинат. Ако левкоцитите се понижават при ниски дози метотрексат, могат незабавно да се инжектират 6-12 mg калциев фолинат i.v или i.m, с последващо повтаряне на същата доза поне 4 пъти през интервали от 3-6 часа.

В случай на инцидентно предозиране, трябва да се приложи калциев фолинат интравенозно или интрамускулно до 1 час, в доза, равна или по-висока от приложената доза метотрексат и приложението да продължи, докато серумните нива на метотрексат паднат под 10^{-7} mol/l.

В случай на масивно предозиране, може да се наложи хидратиране и уринарна алкализация, за да се предотврати перципитацията на метотрексат и/или неговите метаболити в пикочните пътища. Хемодиализата и перитонеалната диализа не са показвали, 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, псoriатичен артрит или псориазис вулгарис, приложението на фолиева или фолинова киселина може да намали токсичността на метотрексат (гастроинтестинални симптоми, възпаление на лигавицата на устата, загуба на коса и повишаване на чернодробните ензими), вж. точка 4.5. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин B_{12} преди използването на фолиева киселина, тъй като фолиевата киселина може да маскира дефицит на витамин B_{12} , особено при пациенти на възраст над 50 години.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

ATC code: L04AX03

Метотрексат е дериват на фолиевата киселина, който принадлежи към групата на цитостатичните лекарствени продукти, известни като антиметаболити. По принцип действа по време на "S" фазата на клетъчното делене, посредством компетативно инхибиране на ензима дихидрофолатредуктаза, като по този начин предотвратява редуцирането на дихидрофолат до тетрахидрофолат, необходим етап при синтезата на ДНК и клетъчната репликация. Активно пролифериращи тъкани, като малигнени клетки, костен мозък, клетките на плода, букалната и чревната мукоза и клетките на пикочния мехур, са принципно по-чувствителни към ефектите на метотрексат. В случаите, когато клетъчната пролиферация в малигнени тъкани превишава тази в нормалните тъкани, метотрексат може да увреди малигнения растеж, без да причини невъзвратими увреждания на нормалната тъкан.

Механизмът на действие на лекарствения продукт при ревматоиден артрит е неизвестен, лекарственият продукт би могло да има ефект върху имунната система. Изясняване на ефекта на метотрексат по отношение на имунологичната активност и връзката с ревматоидния артрит са обект на бъдещи проучвания.



При псориазис, в областта на лезиите се образуват епителни клетки, значително по-бързо в сравнение с нормалната кожа. Тази разлика в скоростта на пролиферация е основанието за приложение на Метотрексат за осигуряване на контрол на псoriатичния процес.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение на Метотрексат “Ebewe” 2 x 2,5 mg таблетки, е установена бърза абсорбция на продукта като T_{max} се достига след 0,83 h. Отчетени са максимални серумни концентрации от 170 ng/ml.

При парентерално приложение метотрексат се абсорбира изцяло. Пикови плазмени концентрации след мускулно приложение се достигат за 30 до 60 min. След интравенозно приложение, началния обем на разпределение е около 0,18 L/kg (18% от телесното тегло) и steady-state обемът на разпределение е около 0,4 до 0,8 L/kg (40% до 80% от телесното тегло). Метотрексат се конкурира с редуцираните фолати за активния транспорт през клетъчните мембрани, осъществяван посредством активен транспорт на пренасяне само на едни продукт. При серумни концентрации над 100 микромола, основен път, при който биха могли да се достигнат ефективни вътреклетъчни концентрации, става пасивната дифузия. Около 50% от Метотрексат в серума е свързан с плазмените протеини.

При орално или парентерално приложение на Метотрексат в терапевтични дози, продуктът не преминава през кръвномозъчната бариера. Високи CSF концентрации може да се достигнат при интратекално приложение.

Метотрексат е обратимо свързан с плевралните екскудати и асцити, поради което е възможно голямо забавяне на елиминирането от организма (виж също раздел 4.4.)

Метотрексат се метаболизира предимно до три основни съединения:

от чернодробната алдехид оксидаза се получава 7-хидрокси-метотрексат, особено при инфузионно прилагане на високи дози. Въпреки, че този метаболит притежава 200 пъти по-малък афинитет към дихидрофолат редуктазата, възможно е да има роля в клетъчното преминаване на метотрексат, полиглутамизацията и потискане синтезата на ДНК.

Вследствие действието на чревната бактериална карбоксипептидаза се получава 2,4-diamino-N-methylpteroic acid (DAMPA). След венозно приложение на метотрексат, DAMPA съставлява само 6% от възстановените от урината метаболити. Вследствие полиглутамизацията на метотрексат, медикаментът се натрупва вътре в клетката, без да се достига до равновесие с извънклетъчните концентрации на препарата. Поради конкуренцията на метотрексат с естествените фолати към ензима полиглутамилсинтетаза, вследствие на високото клетъчно ниво на медикамента се повишава синтезата на метотрексат полиглутамат и се усилва цитостатичния ефект на лекарствения продукт.

При пациенти с псориазис или ревматоиден артрит, или при антинеопластиична терапия, провеждана с ниски дози (по-малко от 30 mg/m²), е установен терминален полуживот на метотрексат от 3 до 10 часа. При пациенти, третирани с високи дози, терминалният полуживот на продукта е от 8 до 15 часа. Основния път на елиминиране е през бъбреците и той зависи от дозата и начина на приложение. При интравенозно приложение, от 80 до 90% от приложеното количество се излъчват в непроменен вид чрез урината в рамките на 24 часа. Съществува и ограничена екскреция чрез жълчката, която съставлява около 10% и по-малко от приложената доза. Предполага се ентерохептална рециркулация на метотрексат.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Основните принципи на действие на метотрексат са сходни при всички проучени организми, включително и при хора, като главен обект на действие на медикамента са бързо



пролифериращи тъкани. Постоянно са отбелязвани потискане на костния мозък, гастроинтестинални, чернодробни и невротоксични ефекти.

Репродукционна токсичност: при някой животински видове е установено, че метотрексат може да предизвика тератогени и ембриолетални ефекти при прилагане на нетоксични за майката дози.

Установено е, че метотрексат не притежава канцерогенен потенциал.

Установено е, че метотрексат предизвиква хромозомни увреждания спрямо животински соматични клетки и костномозъчни човешки клетки, като тези ефекти са временни и обратими. При пациенти, третирани с метотрексат, няма достатъчно данни за повишаване на риска от възникване на неоплазми.

Мутагенност: както при редица проведени *in vitro* проучвания, така и при *in vivo* изследвания при бозайници, е установена генотоксичност на метотрексат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактозаmonoхидрат,
Царевично нишесте,
Микрокристална целулоза,
Магнезиев стеарат,
Колоиден силициев диоксид

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25⁰C.

6.5. Данни за опаковката

Бял пропиленов контейнер с бяла полиетиленова запушалка.
Оригинални опаковки от 50 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Метотрексат "Ебеве" 2,5 mg: 20000167

Метотрексат "Ебеве" 5 mg: 20000168

Метотрексат "Ебеве" 10 mg: 20000169

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

Първо разрешаване: 05.06.2000

Подновяване на РУ: 24.11.2005

Второ подновяване на РУ: 01.11.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2013

