

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метотрексат "Ебеве" 10 mg/ml инжекционен разтвор
Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 10 mg метотрексат (*methotrexate*)
За пълния списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Злокачествени заболявания

Злокачествени заболявания: остра лимфоцитна левкемия, неходжкинов лимфом, рак на гърдата, хориокарцином.

Незлокачествени заболявания

За лечение на ревматоиден артрит, псориазис, особено на тежки случаи на псориазис, пустуларен псориазис, псориазен артрит или псориазно заболяване на ноктите.

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 псориазис

Лекарственият продукт трябва да се прилага само от лекари, специалисти по дерматология, ревматология и вътрешни болести.

Ревматоиден артрит:

Препоръчителната дозировка е 7,5 mg приложени един път седмично като подкожна, мускулна или венозна инжекция.

В зависимост от тежестта на заболяването, началната доза - ако се понася добре - може да бъде повишена постепенно с по 2,5 mg. Седмична доза от 20 mg не трябва да бъде превишавана.

След постигане на терапевтичен ефект, дозата трябва постепенно да се намали до най-малката възможна ефективна доза.

Псориазис:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2000096

Разрешение № 24545 / 11.12.2013

Одобрение № 53451 / 05.12.2013



Препоръчва се първоначална тест доза от 2,5 mg до 5 mg, за да се прецени токсичността (при телесно тегло около 70 kg). Може да приложи като подкожна, мускулна или венозна инжекция. При липса на промяна в лабораторните показатели, дозата може да се покачи до 7,5 mg една седмица по-късно.

Постъпателно дозата се увеличава с по 5-7,5 mg седмично, при постоянно мониториране на лабораторните показатели, до постигане на оптимален терапевтичен ефект.

Максималната седмична доза, която не трябва да се надвишава е 30 mg метотрексат.

След постигане на терапевтичен ефект, дозата трябва постепенно да се намали до най-малката възможна ефективна доза.

Терапевтичен резултат при *ревматоиден артрит* обикновено се достига от 4 до 8 седмици или повече след началото на лечението, с подобряване на общото състояние на пациента след 8-10 седмици, или повече.

Тъй като Метотрексат е антиревматичен модифициращ лекарствен продукт, който е потенциално токсичен след продължителна употреба, трябва да се намери баланс между индуцираните нежелани реакции от Метотрексат -терапията и развитието на тежък ревматоиден артрит при провеждане на неадекватна терапия. Дозата трябва да се съобрази с терапевтичния отговор от страна на пациента. В случаи на липса на отговор след 12 седмици с дози от 25 mg, лечението с Метотрексат трябва да се преустанови.

При постигане на желания терапевтичен резултат, поддържащата доза трябва да се намали до най-ниско възможната ефективна доза. Все още не е установена оптимална продължителност на лечение, но предварителните данни сочат, че първоначално постигнатият терапевтичен резултат може да бъде продължен поне за 2 години чрез непрекъснати поддържащи дози. След преустановяване на лечението, до 3-6 седмици може да се очаква възвращене на симптомите.

След прилагане на Метотрексат, при лечение на *псориазис*, е възможно отново да се премине към локална конвенционална терапия. Терапевтичен резултат при *псориазис* обикновено се достига от 4 до 6 седмици или повече след началото на лечението.

Да се пази от контакт с лигавиците и кожата.

При злокачествени заболявания

Метотрексат може да се прилага за лечение на туморни заболявания само при наблюдение от опитен специалист-онколог. Тъй като препоръките за дозировка и начин на приложение варират в широки граници, тук са отбелязани само най-общите насоки.

Метотрексат може да се прилага интрамускулно, интравенозно (посредством болусна инжекция или инфузия), интратекално. Дозировката се определя в зависимост от телесното тегло на пациента или телесната повърхност.

В случаите, когато лекарственият продукт се прилага интратекално, се препоръчва използване на максимална доза от 15 mg и максимална концентрация от 5 mg/ml.

По-високи дози (над 100 mg), обикновено се прилагат посредством венозна инфузия с продължителност не повече от 24 часа. Част от дозата може да се приложи като първоначална бърза венозна инжекция.

Дозите трябва да се понижат при влошаване на хематологичните показатели и при увредена бъбречна и чернодробна функции.

Метотрексат се използва при редица неопластични заболявания, самостоятелно или в комбинация с други цитотоксични лекарствени продукти, хормони, радиотерапия или хирургична намеса.

Схемите на дозиране се различават съществено в зависимост от клиничните показания, особено при приложение на дози над 100 mg/m², които трябва да се последват от приложение на фолинова киселина (*Calcium folinate*) за неутрализиране на токсичните ефекти на Метотрексат.



Дозировката на фолинова киселина (*Calcium folinate*) е различна в зависимост от приложените дози Метотрексат. По принцип, до 150 mg се прилагат в разделени приеми през 12-24 часа, посредством мускулна инжекция, болусна венозна инжекция, венозна инфузия или орално. След тази доза се прилагат 12-25 mg интрамускулно, венозно или 1 капсула от 15 mg орално, на всеки 6 часа в продължение на 48 часа. Обикновено, поддържащата терапия се започва след 8 до 24 часа от началото на инфузията с Метотрексат. При използване на по-ниски дози Метотрексат (под 100 mg), може да се окаже достатъчен прием на 1 капсула (15 mg) на фолинова киселина (*Calcium folinate*), на всеки 6 часа в продължение на 48-72 часа.

Лечението с метотрексат се класифицира по следния начин:

- *Нискодозирана терапия с метотрексат*
Еднократна доза под 100 mg/m² телесна повърхност
- *Умеренодозирана терапия с метотрексат*
Еднократна доза между 100 mg/m² - 1000 mg/m² телесна повърхност
- *Високодозирана терапия с метотрексат*
Еднократна доза над 1000 mg/m² телесна повърхност

Посочените по-долу режими на дозиране са примерни.

Левкемия

Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат

- От 20 mg/m² до 40 mg/m² седмица поддържаща терапия.

Високодозирана терапия с метотрексат

- Веднъж седмично дози от 1500 mg/m² интравенозно; при деца, единични дози от 1000 mg/m² до 5000 mg/m² като инфузия

Неходжкинов лимфом

Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат

- Комбинираната терапия с дози от 120 mg/m² веднъж седмично

Високодозирана терапия с метотрексат

- Веднъж седмично дози от 1500 mg/m² до 4000 mg/m² интравенозно; при деца, единични дози от 300 mg/m² до 5000 mg/m² като инфузия

Карцином на гърдата

Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат

40 mg/m² интравенозно в комбинация с други цитостатици на ден 1-ви и 8-ми,

Хориокарцином

15-30 mg дневно за период от 5 дни през терапевтични интервали от 1 седмица или повече.

Инtrateкално приложение на метотрексат е допустимо само за разтвори, които не надвишават концентрация от 5 mg/ml. В случай на intrateкално 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 intrateкално
Деца на 1 година	8 mg метотрексат intrateкално
Деца на 2 години	10 mg метотрексат intrateкално
Деца на 3 до 8 години	12 mg метотрексат intrateкално
Пациенти над 8 години	12 mg до максимално 15 mg метотрексат intrateкално

4.3 Противопоказания

Метотрексат "Ебеве" е противопоказан при:



- свръхчувствителност към метотрексат или към някое от помощните вещества,
- чернодробна недостатъчност (вж. също точка 4.2),
- алкохолизъм,
- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min, вж. също точка 4.2),
- 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 гастроинтестинална язва,
- бременност, кърмене (вж. също точка 4.6),
- едновременно прилагане на живи ваксини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с потисната хемопоеза, увредена бъбречна функция, пептична язва, улцерозен колит, улцерозен стоматит, диария, изтощение, при малки деца и пациенти в напреднала възраст.

При наличие на плеврален излив или асцит, трябва да се вземат подходящи мерки за евакуация на изливите преди началото на лечението или лечението да се преустанови.

Появата на белези на гастроинтестинална токсичност, обикновено с първоначални прояви на стоматит, е индикация за прекъсване на лечението поради опасност от развитие на хеморагичен ентерит и смърт вследствие перфорация на червата.

Метотрексат предизвиква нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални смущения и аменорея. Счита се, че тези нежелани реакции са обратими и отзвучават след преустановяване на терапията. Метотрексат причинява ембриотоксичност, увреждане на плода и може да доведе до аборт. Най-малко три месеца след завършване на терапията с Метотрексат трябва да се избягва забременяване.

Преди започване на терапия с Метотрексат или преди възобновяване на третирането на пациентите с Метотрексат след терепевтични паузи, трябва посредством снемане на анамнеза, физикално изследване и провеждане на лабораторни изследвания да се преценят състоянието на бъбречната и чернодробните функции, и стойностите на хематологичните показатели. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, с цел незабавно откриване и преценка на евентуалните токсични ефекти и нежелани лекарствени реакции.

За клинична преценка и проследяване на състоянието на пациентите, третирани с Метотрексат, е важно да бъдат проведени следните лабораторни тестове: пълно изследване на хематологичните показатели, пълно изследване на урина, параметри на бъбречната функция, а при прилагане на високи дози – и определяне на серумните нива на Метотрексат.

Особено внимание трябва да се обърне на евентуалната поява 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 трябвало нормално да отзвучат до две седмици, след което лечението, по преценка на лекаря, може да се възобнови.

Потискане на хемопоезата, вследствие проведено лечение с Метотрексат, може да настъпи внезапно и при използване на относително безопасни дози. Изразено понижени



левкоцитите или тромбоцитите е показател за незабавно преустановяване приема на лекарствения продукт и започване на подходящо поддържащо лечение.

При прилагането на високи дози е възможна преципитация на Метотрексат или на негови метаболити в бъбречните каналчета. Препоръчват се като профилактични мерки поддържане на обилна хидратация и висока диуреза, и алкализация на урината до pH 6,5-7,0 посредством орален прием или венозно приложение на натриев бикарбонат (5 x 625 mg таблетки на всеки 3 часа), или на ацетазолamid (*Acetazolamide*) (500 mg 4-пъти дневно през устата).

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

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични средства!

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метотрексат притежава известна супресивна активност, вследствие на което при едновременна ваксинация може да бъде понижен имунният отговор. Едновременното използване на живи ваксини може да предизвика тежка антигенна реакция.

Свързаният с плазмените протеини Метотрексат може да бъде изместен от салицилати, сулфонамиди, дифенилхидантоини, тетрациклини, хлорамфеникол, сулфазол, доксорубицин, циклофосфамид и барбитурати. Повишените серумни нива на свободния Метотрексат може да доведат до повишена токсичност.

Метотрексат е подложен на активна бъбречна секреция и обикновено се интерферира с други лекарствени продукти със същия тип екскретиране, и това предизвиква повишаване на плазмени нива на метотрексат.

При едновременно приложение с пробенецид, дозата Метотрексат трябва да се намали.

Vinca-алкалоидите могат да увеличат вътреклетъчния метотрексат и полиглутаматите на Метотрексат.

Трябва да се избягва едновременното използване на лекарствени продукти с нефротоксичен или хепатотоксичен потенциал (включително алкохол).

Лекарствени продукти, съдържащи витамини, и орални желязни лекарствени продукти, съдържащи фолиева киселина, е възможно да променят отговора към Метотрексат.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти могат да променят бъбречния клирънс на Метотрексат и да доведат до тежка интоксикация.

В редки случаи, при едновременно приложение на фолатни антагонисти като триметоприм и сулфаметоксазол, е отбелязана остра панцитопения.

Етретинат може да повиши серумните нива на Метотрексат, а при едновременно приложение с Метотрексат са отбелязани случаи на тежък хепатит.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Установено е, че Метотрексат има тератогенен ефект. Препоръчва се използване на лекарствения продукт при жени в репродуктивна възраст, само в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението. При използване на лекарствения продукт по време на бременност, при необходимост от провеждане на антинеопластично лечение или при забременяване на пациентката по време на приема на Метотрексат, болната трябва да прецени потенциалния риск спрямо плода.

Жените трябва да избягват забременяване и да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до шест месеца след спиране на лечението с метотрексат.

Метотрексат преминава в майчиното мляко. Метотрексат е противопоказан по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е влошаване на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

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
Инфекции и инфестации					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*		Левкоцитопе- ния, тромбоцито- пения, анемия	Панцитопения, агранулоцитоза, хематопоеични нарушения	Мегалобластна анемия	Тежко потискане на костния мозък, апластична анемия. Лимфаденопатия, лимфопротифери раци нарушения (частично обратими), еозинофилия и неутропения. Първи признаци на тези животозастрашав ащи 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 кървните клетки намалее значително.
Нарушения на имунната			Алергични реакции, анафилактичен		Имуносупресия, хипогамаглобул- инемия,



система			шок		алергични васкулити
Нарушения на метаболизм а и храненето			Захарен диабет		
Психични нарушения			Депресия	Промени в настроението	Безсъние
Нарушения на нервната система		Главоболие, умора, сънливост	Световъртеж, обърканост, гърчове		Болка, мускулна астения или парастезия на крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане)
Нарушения на очите				Тежки зрителни нарушения	Конюктивит, ретинопатия
Нарушения на ухото и лабиринта					
Неоплазми- доброкачест вени, злокачестве ни и неопределе ни (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 случаите на лимфом.		



Съдови нарушения			Васкулит и	Хипотензия, тромбоемболични прояви (включително артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на ретиналните вени, пулмонална емболия).	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		<p>Белодробни усложнения, дължащи се на интерстационален алвеолит/пневмония и свързани с тях смъртни случаи (независимо от дозата и продължителността на лечението с метотрексат)</p> <p>Типични симптоми са: общо заболяване, суха, дразнеща кашлица, задух, водещ до диспнея в покой, болки в гърдите, фебрилитет.</p> <p>Ако има съмнение за такива усложнения, лечението с Метотрексат</p>	Пулмонарна фиброза	Фарингит, апнея, бронхиална астма – с реакции като кашлица, диспнея и откриване на патологични изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция.	Пневмоцитна пневмония и други белодробни инфекции, хронична обструктивна белодробна болест, плеврални изливи.



		Ебеве трябва да бъде прекъснато незабавно и трябва да бъде изключена възможността за инфекции (включително пневмония).			
Стомашно-чревни нарушения	Липса на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, възпаление и язви на лигавицата на устната кухина и гърлото (особено през първите 24-48 часа след прилагането на Метотрексат Ебеве). Стоматит, диспепсия.	Диария (особено през първите 24-48 часа след прилагането на Метотрексат Ебеве).	Язви и кървене в стомашно-чревния тракт.	Ентерити, мелена. Гингивит, малабсорбция.	Хематемеза, токсичен мегаколон.
Хепато-билиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими (ALAT [GPT], ASAT [GOT], алкална		Развиване на мастна дегенерация на черния дроб, фиброза и цироза (наблюдава се често независимо от редовния мониторинг и	Остър хепатит и хепатотоксичност	Реактивиране на хроничен хепатит, остра чернодробна дегенерация, чернодробна атрофия. Наблюдавани са също херпес симплекс вирусен хепатит



	фосфатаза и билирубин).		нормалните стойности на чернодробните ензими); намаляване на серумния албумин.		и чернодробна недостатъчност (вж. също забележките относно чернодробна биопсия в точка 4.4).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Екзема, еритема, сърбеж	Уртикария, фоточувствителност, повишена пигментация на кожата, загуба на коса, влошено заздравяване на рани, увеличаване на ревматоидните нодули, херпес зостер, болезнени лезии на псориазисните плаки (псориазисните 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, токсична епидермална некроза (синдром на Лейл).	Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, петехии, екхомози, мултиформена еритема, кожни ериматозни обриви.	Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия, хидраденит
Нарушения			Артралгия,	Непълна фрактура	



на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и заболявания на костите			миалгия, остеопороза.	на костите.	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дисурия.	Бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, азотемия.	Протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			При интрамускулно приложение на метотрексат, могат да се появят общи локални нежелани реакции (чувство на парене) или увреждане (образуване на стерилни абцеси, нарушение на мастната тъкан) в областта на инжектирането		Фебрилитет. Подкожното приложение на метотрексат се понася добре локално. Досега са наблюдавани само леки локални кожни реакции, които намаляват в хода на лечението.
Изследвания					
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вагинално възпаление и язви.	Олигоспермия, менструални нарушения	Загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, безплодие, гинекомастия.

Нежелани лекарствени реакции след интратекално приложение

Остри: химичен арахноидит, който се проявява с главоболие, болки в гърба или раменния пояс, вратна ригидност и треска.



Подостри: подострата форма може да включва парези (обикновено преходни), парализация, нервни парализи и нарушена функция на малкия мозък.

Хронични: хроничната форма представлява левкоенцефалопатия с прояви на раздразнителност, объркваност, атаксия, спастичност, понякога гърчове, деменция, сомнолентност, кома и рядко, смърт. Налице са доказателства, че при комбинирано облъчване на черепа и интратекално приложение на Метотрексат се увеличава риска от левкоенцефалопатия.

Съобщава се и за други реакции, които се свързват с приложението на Метотрексат или появата, на които се отдава на лекарствения продукт, включващи остеопороза, патологична (обикновено мегалобластна) морфология на еритроцитите, влошаване на захарен диабет и други метаболитни промени, и внезапна смърт.

Канцерогенност, мутагенност и увреждане на плода

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. Отбелязано е, че по време на и след преустановяване на лечението Метотрексат предизвиква нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални смущения и аменорея при хора.

Установено е, че при хора Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и увреждане на плода. По тази причина, потенциалните нежелани реакции по отношение на възпроизводството трябва да бъдат дискутирани с пациентите в репродуктивна възраст.

4.9 Предозиране

а) Симптоми на предозиране

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

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 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, 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 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

ATC code: L01B A 01

Метотрексат е дериват на фолиевата киселина, който принадлежи към групата на цитотоксични 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 пречи на редуцирането на дихидрофолат до тетраhydroфолат, необходим етап при синтеза на ДНК и клетъчната репликация. Активно пролифериращи тъкани, като малигнени клетки, костен мозък, клетките на плода, букалната и чревната лигавица 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

При парентерално приложение, Метотрексат се абсорбира изцяло. След мускулно приложение, пикови плазмени концентрации 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 обемът на разпределение в стабилната фаза 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 един продукт. При серумни концентрации над 100 микромола, основен път, при който биха могли да се достигнат ефективни втреклетъчни концентрации, става пасивната дифузия. Около 50% от Метотрексат в серума е свързан с плазмените протеини.

При орално или парентерално приложение в терапевтични дози, лекарствения продукт не преминава през кръвно-мозъчна бариера. Високи CSF концентрации може да се достигнат при интратекално приложение.

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

Метотрексат се метаболизира предимно до три основни съединения:

7-хидрокси-метотрексат се получава вследствие действието на чернодробната алдехидоксидаза, 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 при клетъчното преминаване на метотрексат, полиглутамизацията и потискане синтеза на ДНК.



Вследствие действието на чревната бактериална карбоксипептидаза се получава 2,4-диамино-N-метилптероева киселина (DAMPA). След венозно приложение на Метотрексат, DAMPA съставлява само 6% от възстановените от урината метаболити.

Вследствие полиглутамизацията на Метотрексат, лекарствения продукт се натрупва вътре в клетката, без да се достига до равновесие с извънклетъчните концентрации. Поради конкуренцията на Метотрексат с естествените фолати към ензима полиглутамилсинтетаза, в резултат на високото клетъчно ниво на продукта се повишава синтезата на метотрексат-полиглутамат и се усилва цитотоксичния ефект на лекарствения продукт.

При пациенти с псориазис или ревматоиден артрит, или при антинеопластична терапия, провеждана с ниски дози (по-малко от 30 mg/m^2), е установен терминален полуживот на Метотрексат от 3 до 10 часа. При пациенти, третирани с високи дози, терминалният полуживот на лекарствения продукт е от 8 до 15 часа. Основният път на елиминиране е през бъбреците и 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 жлъчката, която съставлява около 10% и по-малко от приложената доза. Предполага се ентерохептална рецикулация на Метотрексат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Главен обект на действие на Метотрексат са пролифериращите тъкани.

Репродуктивна токсичност: при някои животински видове е установено, че Метотрексат може да предизвика тератогенни 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 ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид,
Натриев хидроксид,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Известни са несъвместимости с мощни окислителни и киселини. При комбиниране с хлорпромазин хидрохлорид, дроперидол, идарубицин, метоклопрамид хидрохлорид, хепарин разтвор, преднизолон натриев фосфат и прометазин хидрохлорид е възможна незабавна преципитация или помътняване на разтвора

6.3 Срок на годност

24 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25⁰С. Да се съхранява в плътно затворена опаковка. Да се пази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от бяло хидролитично стъкло клас I с гумена запушалка, опаковани в картонени кутии.

Флакон от 1 ml: 10 mg метотрексат

Флакон от 5 ml: 50 mg метотрексат

Ампули от тъмно кафяво стъкло клас I с маркировка с точка за отчупване.

Ампули от 1 ml: 10 mg метотрексат в опаковки от 1 ампула.

Ампули от 5 ml: 50 mg метотрексат в опаковки от 1 или 5 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворите на Метотрексат за парентерално приложение не съдържат антимикуробни консерванти. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

Парентералните форми на Метотрексат са стабилни в продължение на 24 часа след разтваряне със следните разтвори за венозно приложение: 0,9% Sodium Chloride; Glucose; Sodium Chloride и Glucose.

В една и съща банка не трябва да се смесва Метотрексатс други лекарствени продукти.

С цитотоксични лекарствени продукти трябва да борави единствено обучен персонал и в определно помещение. Работната повърхност трябва да бъде покрита с абсорбираща хартия с пластмасово покритие, предназначена за еднократна употреба.

Трябва да се използват защитни ръкавици и качулки за предпазване от случайно попадане на продукта върху кожата и очите.

Метотрексат не причинява поява на мехури и не би трябвало да уврежда кожата при контакт. При попадане върху кожа, засегнатото място трябва незабавно да се измие с вода. При поява на временно парене, може да се използва мек крем. При опасност от системна абсорбция на значителни количества метотрексат, по някакъв начин трябва да се приложи калциев левковорин.

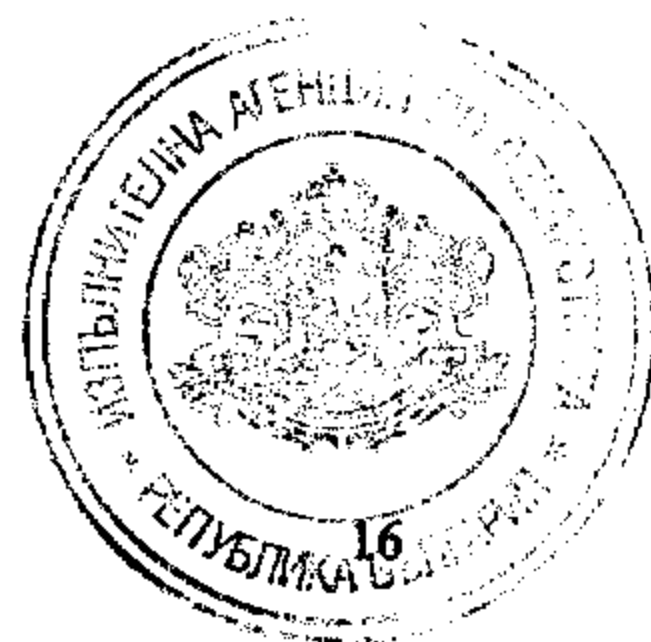
Бременни не трябва да боравят с цитотоксични лекарствени продукти.

Всички материали използвани за попиване, както и отпадъчни средства, трябва да бъдат изгорени. Няма определни препоръки относно използваната температура на изгаряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



20000096

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

Първо разрешаване за употреба: 04.02.2000

Първо подновяване: 04.10.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2013

