КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метотрексат Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Methotrexate Accord 100 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160117
Разрешение № BG/MA/MP - 73140 / 08-10-2026
Одобрение № /

Всеки ml съдържа 100 mg метотрексат *(methotrexate)*.

5 ml от разтвора съдържат 500 mg метотрексат.
10 ml от разтвора съдържат 1000 mg метотрексат.
50 ml от разтвора съдържат 5000 mg метотрексат.

Помощни вещества с известно действие:
10,60 mg/ml (0,461 mmol/ml) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Прозрачен, оранжевожълт разтвор с pH 7,0 to 9,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Остра лимфоцитна левкемия, нехочкинови лимфоми, остеогенен сарком, адювант и при напреднало заболяване от рак на гърдата, метастазирал или рецидивиращ рак на главата и шията, хориокарцином и подобни трофобластни заболявания, напреднал рак на пикочния мехур.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
Дозата трябва да се адаптира внимателно в зависимост от телесната повърхност при използване на метотрексат за лечение на **онкологични заболявания.**
След приложение на **неправилно изчислени дози** са били съобщавани фатални случаи на интоксикация. Медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат напълно информирани за токсичните ефекти.

Метотрексат Акорд 100 mg/ml е хипертоничен и не трябва да се прилага интратекално.

Начин на приложение

Лечението трябва да започне или да се провежда след консултация с лекар със значителен опит в цитостатично лечение.

Метотрексат може да се прилага интрамускулно, интравенозно или интраартериално. Метотрексат Акорд 100 mg/ml е хипертоничен и не трябва да се прилага интратекално. Дозировката обикновено се изчислява на m^2 телесна повърхност или телесно тегло. Дози над 100 mg метотрексат винаги изискват последващо приложение на фолинова киселина (Вижте „Спасяване с калциев фолинат”).

Приложението и препоръките за дозиране на метотрексат варират значително при различните показания. Някои общи схеми на дозиране, които са използвани при различни показания, са дадени по-долу. Понастоящем нито една от тези дозировки не може да бъде класифицирана като стандартно лечение. Тъй като приложението и препоръките за дозиране при лечение с метотрексат във високи и ниски дози са различни, са дадени само най-често използваните насоки. За дозите, начина и последователността на приложение, трябва да се извършва справка с актуалните публикувани ръководства.

За инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

<u>Дозировка</u>

Метотрексат може да се прилага като конвенционална нискодозирана терапия, умеренодозирана терапия и високодозирана терапия.

Конвенционалната нискодозирана терапия: 15-50 mg/m^2 телесна повърхност седмично интравенозно или интрамускулно в една или повече дози. 40-60 mg/m^2 телесна повърхност (за рак на главата и шията) веднъж седмично като интравенозна болус инжекция.

Умеренодозирана терапия: Между 100 mg/m^2 до 1000 mg/m^2 телесна повърхност в еднократна доза. При авансирал сквамозен епителен рак и рак на пикочния мехур могат да се използват умерени дози метотрексат до 100-200 mg/m^2 (Вижте „Спасяване с калциев фолинат").

Високодозирана терапия: При някои злокачествени заболявания, включително злокачествен лимфом, остра лимфоцитна левкемия, остеогенен сарком и метастатичен хориокарцином, могат да се използват дози от 1000 mg/m^2 телесна повърхност или повече, приложени за 24 часа. Високодозираната терапия с метотрексат трябва да бъде последвана от спасяване с калциев фолинат (за допълнително рефериране към терапевтичните ръководства, вижте „Спасяване с калциев фолинат").

Спасяване с калциев фолинат
Тъй като спасителният режим на дозиране на калциевия фолинат зависи в голяма степен от дозировката и начина на приложение на метотрексат при умерено и високо дозиране, терапевтичният алгоритъм на метотрексат ще диктува режима на дозиране при спасяване с калциев фолинат. Ето защо, за дозировката и начина на приложение на калциев фолинат, е най-добре е да се отнесете към приложимите ръководства за умерено- и високодозирана терапия с метотрексат.

В допълнение към приложението на калциев фолинат, мерките за осигуряване на бърза екскрецията на метотрексат (поддържане на високо ниво на отделяне на урина и алкализиране на урината) са неразделна част от спасителната терапия с калциев фолинат. Бъбречната функция трябва да се следи чрез ежедневно определяне на серумния креатинин.

Възрастни

Остра лимфоцитна левкемия (ОЛЛ)

В ниски дози метотрексат се прилага в рамките на комплексни терапевтични алгоритми за поддържане на ремисия при възрастни с остра лимфоцитна левкемия. Нормалните единични дози са в диапазона от 20-40 mg/m^2 метотрексат. Поддържаща доза за ОЛЛ е 15-30 mg/m^2 веднъж или два пъти седмично.
Други примери :

- 3,3 mg/m^2 в комбинация с друг цитостатик веднъж дневно в продължение на 4-6 седмици.
- 2,5 mg/kg всяка седмица.
- Високодозов режим между 1 до 12 g/m^2 (IV 1-6 часа), повтарящ се на всеки 1-3 седмици.
- 20 mg/m^2 в комбинация с други цитостатици веднъж седмично.

Рак на гърдата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Цикличната комбинация с циклофосфамид, метотрексат и флуороурацил се използва като адювантна терапия към радикална мастектомия при първичен рак на гърдата с положителни аксиларните лимфни възли. Дозата на метотрексат е 40 mg/m^2 венозно на първия и осмия ден от цикъла. Лечението се повтаря на 3-седмични интервали. Метотрексат, в интравенозни дози от 10-60 mg/m^2, може да бъдат включен в цикличнатата комбинирана схема с други цитотоксични лекарства за лечение на напреднал рак на гърдата.

Остеосарком
Ефективната адювантна химиотерапия изисква приложението на няколко цитотоксични химиотерапевтични лекарства. В допълнение към високодозиран метотрексат и спасяване с калциев фолинат, може да се приложат доксорубицин, цисплатин и комбинация от блеомицин, дактиномицин и циклофосфамид (BCD). Метотрексат се използва във високи дози (8,000-12,000 mg/m^2) веднъж седмично. Ако е недостатъчна за постигане на реална серумна концентрация от 10^{-3} mol/l в края на инфузията, дозата може да бъде увеличена до 15 g/m^2 при последващото лечение. Необходима е спасителна линия на лечение с калциев фолинат. Метотрексат се използва също така като самостоятелно лечение при метастатичен остеосарком.

Лица в старческа възраст
При пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид намаляване на дозата, поради редуцираната чернодробна и бъбречна функция, както и по-ниските фолатни резерви, които се наблюдават с напредване на възрастта.

Пациенти с увредена бъбречна функция
Метотрексат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция. Режимите за дозиране трябва да бъдат приведени в съответствие с креатининовия клирънс и серумните концентрации на метотрексат.

- Ако креатининовият клирънс (ml/min) е > 50, може да се приложи 100% от дозата на метотрексат.
- Ако креатининовият клирънс (ml/min) е 20-50, може да се приложи 50% от дозата на метотрексат.
- Ако креатининовият клирънс (ml/min) е < 20, метотрексат не трябва да се прилага.

Пациенти с увредена чернодробна функция
Метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание, ако изобщо се прилага, при пациенти със значимо настоящо или предишно заболяване на черния дроб, особено когато е причинено от употреба на алкохол. Метотрексат е противопоказан, ако стойностите на билирубина са > 5 mg/dl (85,5 µmol/l). В случай на постоянно увеличаване на чернодробно-свързаните ензими, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Педиатрична популация
При педиатрични пациенти метотрексат трябва да се използва с внимание. Лечението трябва да бъде съобразено с публикуваните терапевтични алгоритми за деца (вижте точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно нарушение (вж. точка 4.2).
- Злоупотреба с алкохол.
- Тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min, вж. точка 4.2).
- Съществуващи кръвни дискразии, като хипоплазия на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения или значима анемия.
- Сериозни, остри или хронични инфекции, като туберкулоза или ХИВ.
- Язви в устната кухина и известна активна гастро-интестинална язвена болест.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Едновременно приложение на живи ваксини.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с интравенозно приложение е съобщавано за фатална токсичност, поради погрешно изчисляване на дозата. При изчисляването на дозата трябва да се подхожда с особено внимание (вж. 4.2 „Дозировка и приложение").

Поради риска от тежки токсични реакции (които могат да бъдат фатални), метотрексат трябва да се използва само при животозастрашаващи неопластични заболявания. По време на лечение на злокачествени заболявания с метотрексат са съобщавани смъртни случаи. Лекарят трябва да информира пациента за рисковете от лечението и пациентът трябва да бъде непрекъснато наблюдаван от лекар.

Фертилитет
Съобщава се, че при хора метотрексат причинява нарушение на фертилитета, олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея, по време на и за кратък период от време след спиране на терапията, 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 детеродна възраст трябва да се обсъдят възможните ефекти върху репродукцията, аборт и вродени малформации (вж. точка 4.6). При неонкологични показания трябва да се потвърди липсата на бременност преди използване на Метотрексат Акорд. 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.

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.

Синдром на туморен лизис
Метотрексат, както и други цитостатични лекарствени продукти, може да индуцира синдром на туморен лизис при пациенти с бързо растящи тумори. Подходящи поддържащи и фармакологични мерки могат да предотвратят или да намалят тези усложнения.

Метотрексат и НСПВС
Във връзка с едновременно лечение с метотрексат (обикновено във високи дози) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) са с неочаквани тежки (включително фатални) миелосупресия, апластична анемия и стомашно-чревна токсичност (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие").

Фоточувствителност
При някои пациенти, приемащи метотрексат, е наблюдавана фоточувствителност, проявяваща се чрез прекомерна реакция в резултат на слънчево изгаряне (вж. точка 4.8). Излагането на интензивна слънчева светлина или UV лъчи трябва да се избягва, освен ако не е по медицински показания. Пациентите трябва да използват подходяща слънцезащита, за да се предпазят от интензивна слънчева светлина.

Едновременното лечение с метотрексат и лъчетерапия може да увеличи риска от некроза на меките тъкани и остеонекроза.

Интравенозното приложение на метотрексат може да доведе до остър енцефалит и остра енцефалопатия, с възможен фатален изход.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Метотрексат и плеврален излив/асцит
Метотрексат се елиминира бавно от акумулирана в организма течност (напр. плеврален излив, асцит). Това води до удължен терминален полуживот и неочаквана токсичност. При пациенти със значимо натрупване на течности, се препоръчва дренаж на течността преди започване на лечението и мониториране на плазмените нива на метотрексат.

При поява на стоматит, диария, хематемеза или черни изпражнения, терапията с метотрексат трябва да бъде прекратена, поради опасността от хеморагичен ентерит или смърт от перфорация на червата или дехидратация (вж. точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции").

Състояния, при които има дефицит на фолиева киселина, могат да повишат риска от токсичност на метотрексат.

При лечение с високи дози, метотрексат не трябва да се смесва с разтвори, които съдържат консерванти (виж също 6.6).

Разтворите на метотрексат, съдържащи консерванта бензилов алкохол, не се препоръчват за употреба при кърмачета. Съобщава се за синдром на задушаване с фатален изход при кърмачета след интравенозно лечение на разтвори, съдържащи консерванта бензилов алкохол. Симптомите включват бързо начало на респираторни проблеми, хипотония, брадикардия и сърдечно-съдов колапс.

Инфекции или имунологични заболявания
Метотрексат трябва да се използва с голямо внимание във връзка с активна инфекция и обикновено е противопоказан при пациенти с явна потискане на имунния отговор или когато имунодефицитът се демонстрира чрез лабораторни изследвания.
Може да възникне пневмония (която в някои случаи може да доведе до дихателна недостатъчност). Във връзка с лечение с метотрексат могат да възникнат потенциално фатални опортюнистични инфекции, включително пневмоцистна пневмония *(*пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii)*. Когато пациентът проявява белодробни симптоми, трябва да се има предвид възможността за пневмония , причинена от *Pneumocystis jirovecii* (вижте точка 4.8).

Имунизации
Метотрексат може да повлияе на резултатите от имунологични тестове. Имунизацията след ваксинация може да бъде по-малко ефективтна във връзка с лечение с метотрексат. Особено трябва да се внимава при наличие на неактивни, хронични инфекции (напр херпес зостер, туберкулоза, хепатит В или С), поради възможно активиране. Обикновено имунизация с живи вируси не се препоръчва.

Проследяване на лечението
Пациентите, които започват лечение с метотрексат, трябва да бъдат внимателно проследявани, за да може признаците на токсични ефекти да бъдат открити незабавно. Анализът преди лечението трябва да включва пълна кръвна картина с диференциално броене и тромбоцити, чернодробни ензими, изследвания за хепатит В и С, инфекции, бъбречни функционални тестове и рентгенография на гръден кош. Токсични ефекти на метотрексат може да възникнат дори при ниски дози и поради това е важно пациентите, подложени на лечение да се наблюдават внимателно. Повечето нежелани реакции са обратими, ако се открият рано.
След започване на лечението или при промяна в дозата, както и по време на периоди със завишен риск от повишени нива на метотрексат (например при дехидратация), трябва да се извършва проследяване.

Ако е необходимо, трябва да се извърши биопсия на костен мозък.

Мониторирането на серумните нива може да намали значително токсичността на метотрексат и е необходимо рутинно наблюдение на нивото на серумния метотрексат в зависимост от дозата и схемата на лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Левкопения и тромбоцитопения възникват обикновено 4- 14 дни след приложението на метотрексат. В редки случаи рецидив на левкопения може да се появи 12-21 дни след приложението на метотрексат. Лечението с метотрексат трябва да продължи само ако ползата превишава риска от тежка миелосупресия (вижте точка 4.2).

Потискане на хемопоезата: Потискане на хемопоезата, предизвикано от метотрексат може да се появи внезапно и при привидно безопасни дози. В случай на значителен спад на левкоцитите или тромбоцитите, лечението трябва да бъде спряно незабавно и да се проведе подходяща поддържаща терапия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават всички признаци и симптоми, предполагащи инфекция. При пациенти, приемащи едновременно хематотоксични лекарства (напр лефлуномид, триметоприм/ко-тримоксазол и цитарабин), кръвната картина и тромбоцитите трябва да се проследяват внимателно.

Чернодробни функционални тестове: Особено внимание следва да се обърне на появата на чернодробна токсичност. Лечението не трябва да се започва или трябва да се прекрати при наличие на аномалии в чернодробните функционални тестове или чернодробна биопсия, или ако такива се развият по време на терапията. Тези отклонения трябва да се върнат към нормалните стойности в рамките на две седмици; след което лечението може да бъде възобновено по преценка на лекаря. Необходими са допълнителни изследвания, за да се установи дали серийните химични чернодробни изследвания или пропептидният колаген тип III са достатъчно надеждни, за да идентифицират хепатотоксичност. Тази оценка трябва да диференцира пациентите без никакви рискови фактори и пациенти с рискови фактори, например предишна прекомерна консумация на алкохол, трайно повишение на чернодробните ензими, анамнеза за чернодробно заболяване, фамилна анамнеза за наследствени чернодробни заболявания, захарен диабет, затлъстяване и предишен контакт с хепатотоксични лекарства или химикали и продължително лечение с метотрексат или кумулативни дози от 1,5 g или повече.
Скрининг на ензимите, свързани с черния дроб в серума: Преходно покачване на нивата на трансаминазите до два или три пъти над горната граница на нормалното е съобщавано с честота от 13-20%. В случай на постоянно повишение на чернодробно-свързаните ензими, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Инсулинозависим диабет
Пациентите, страдащи от инсулинозависим диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани, поради възможността от възникване на чернодробна цироза и повишаване на трансаминазите.

Поради потенциално токсичния ефект върху черния дроб, по време на лечение с метотрексат не трябва да се дават допълнителни хепатотоксични лекарства, *освен ако не е категорично необходимо*, а консумацията на алкохол трябва да се избягва или значително да се намали (вж. точка 4.5). При пациенти, едновременно приемащи други хепатотоксични лекарства (напр лефлуномид), е необходимо да се предприеме внимателно проследяване на чернодробните ензими. Същото следва да се има предвид и при едновременно приложение на хематотоксични лекарства.

При пациенти, получаващи ниски дози метотрексат могат да се появят злокачествени лимфоми; в такъв случай, лечението с метотрексат трябва да се преустанови. Ако лимфомите не регресират спонтанно, е необходимо да се започне цитотоксична терапия.

Бъбречна функция: Лечението с метотрексат при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследява чрез бъбречни функционални тестове и анализ на урината, тъй като нарушената бъбречна функция намалява елиминирането на метотрексат, което може да доведе до тежки нежелани реакции.

В случаи на възможно бъбречно увреждане (например при пациенти в напреднала възраст), е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция. Това важи в особена степен за едновременното прилагане на лекарствени продукти, които повлияват екскрецията на метотрексат, причиняват увреждане на бъбреците (напр нестероидни противовъзпалителни средства), или които могат потенциално да доведат до хемопоетични нарушения. Дехидратацията може да доведе до усили

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

токсичността на метотрексат. Препоръчва се алкализиране на урината и форсирано повишаване на диурезата.

Дихателна система: Може да се развие остър или хроничен интерстициален пневмонит, често свързан с еозинофилия, като има съобщени смъртни случаи. Симптомите обикновено включват диспнея, кашлица (особено суха непродуктивна кашлица) и повишена температура, за които пациентите трябва да бъдат проследявани при всяка последваща визита. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от пневмонит и посъветвани да се свържат със своя лекар незабавно, ако развият упорита кашлица или задух.

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 своевременни изследвания при съмнение за пулмонална алвеоларна хеморагия за потвърждаване на диагнозата.

Метотрексат трябва да бъде спрян при пациенти с белодробни симптоми и е необходимо да се извърши задълбочено обследване (включително рентгенография на гръден кош), за да се изключи инфекция. Ако се подозира индуцирано от метотрексат белодробно заболяване, трябва да се започне лечение с кортикостероиди, а лечението с метотрексат не трябва бъде подновявано.
Белодробните симптоми изискват бърза диагностика и спиране на лечението с метотрексат. Пневмонит може да възникне при всички дози.

Витаминни препарати или други продукти, съдържащи фолиева киселина, фолинова киселина или техните производни могат да намалят ефективността на метотрексат.

Педиатрична популация: Метотрексат трябва да се използва с повишено внимание при педиатрични пациенти. Лечението трябва да бъде в съответствие с публикуваните терапевтични схеми за педиатрична популация. Сериозна невротоксичност, често манифестирана като генерализирани или фокални пристъпи, е съобщавана с неочаквано повишена честота сред педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия, които са били лекувани с умеренодозиран метотрексат интравенозно (1g/m^2). При симптоматични пациенти често се наблюдават левкоенцефалопатия и/или микроангиопатични калцификати при диагностичните образни изследвания.

Пациенти в старческа възраст
Поради влошаване на чернодробната и бъбречната функция, както и намалените запаси от фолиева киселина, при пациенти в старческа възраст трябва да се имат предвид относително ниски дози. Тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за ранни признаци на токсичност.

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа 194 mg натрий в максималната препоръчителна дневна доза, еквивалентно на 9,7% от препоръчания от СЗО максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ципрофлоксацин
Екскрецията на метотрексат е възможно да бъде намалена (повишен риск от токсичност).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
НСПВС не трябва да се прилагат преди или едновременно с високи дози метотрексат, използвани при лечението на състояния като остеосаркома. Съобщавано е, че едновременното приложение на НСПВС и метотрексат във високи дози е довело до повишаване и удължаване на серумните нива на метотрексат, имащо за резулат смъртни случаи вследствие на тежки хематологична и стомашно-чревна токсичност. Налице са съобщения, че НСПВС и салицилатите намаляват тубулната секреция на метотрексат в животински модели и могат да повишат неговата токсичност чрез повишаване на плазмените му нива.

Едновременното лечение с НСПВС и ниски дози метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание.

Азотен оксид
Употребата на азотен оксид потенцира ефекта на метотрексат върху фолатния метаболизъм, което води до повишена токсичност, като тежка непредвидима миелосупресия и стоматит, и в случай на интратекално приложение, до повишена тежка, непредвидима невротоксичност. Този ефект може да се намали чрез приложение на калциев фолинат, но същевременно съпътстващата употреба на азотен оксид и метотрексат трябва да се избягва.

Лефлуномид
Метотрексат в комбинация с лефлуномид може да увеличи риска от панцитопения.

Пробенецид
Бъбречният тубулен транспорт се намалява от пробенецид, и използването му заедно с метотрексат трябва да се избягва.

Пеницилини
Пеницилините могат да намалят бъбречния клирънс на метотрексат. Хематологична и стомашно-чревна токсичност са наблюдавани в комбинация с висока и ниска доза метотрексат.

Перорални антибиотици
Пероралните антибиотици като тетрациклин, хлорамфеникол и неабсорбируемите широкоспектърни антибиотици могат да понижат чревната абсорбция на метотрексат или да интерферират с ентерохепаталната циркулация чрез инхибиране на чревната флора и по този начин потискане на метаболизма на метотрексат от бактериите. В изолирани случаи е съобщавано, че комбинацията триметоприм/сулфаметоксазол е повишила миелосупресията при пациенти, лекувани с метотрексат, вероятно поради понижената тубулна секреция и/или адитивния антифолатен ефект.

Химиотерапевтични продукти
Увеличаване на бъбречната токсичност може да се наблюдава при приложение на високи дози метотрексат в комбинация с потенциално нефротоксични химиотерапевтични средства (например цисплатин).

Радиотерапия
Едновременно приложение на лъчетерапия и метотрексат може да увеличи риска от некрози на меките тъкани и остеонекроза.

Цитарабин
Едновременното лечение с цитарабин и метотрексат може да увеличи риска от тежки неврологични странични ефекти, вариращи от главоболие до парализа, кома и инсулто-подобни епизоди.

Хепатотоксични продукти
Рискът от повишена хепатотоксичност при едновременно приложение на метотрексат с други хепатотоксични продукти не е проучван. В такива случаи обаче, е докладвана хепатотоксичност. Пациентите, получаващи съпътстващо лечение с лекарства с известен хепатотоксичен ефект (напр лефлуномид, азатиоприн, сулфасалазин, ретиноиди) трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на всякакво увеличение на хепатотоксичността.

Хематотоксични продукти
Допълнителното приложение на хематотоксични лекарствени продукти повишава вероятността от тежки хематотоксични нежелани реакции към метотрексат. Едновременното приложение на меграмизол и метотрексат може да увеличи хематотоксичния ефект на метотрексат, особено при пациенти в старческа възраст. Следователно, едновременното приложение трябва да се избягва.

Теофилин
Метотрексат може да намали клирънса на теофилин. Ето защо, когато се използва едновременно с метотрексат, нивата на теофилин трябва да се наблюдават.

Меркаптопурин
Метотрексат повишава плазмените нива на меркаптопурин. Следователно, комбинацията от метотрексат и меркаптопурин може да наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти с високо свързване с плазмените протеини
Метотрексат се свързва частично със серумния албумин. Други високо-свързващи се лекарства, като салицилати, фенилбутазон, фенитоин и сулфонамиди могат да повишат токсичността на метотрексат чрез изместване от местата на свързване.

Фуроземид
Едновременното приложение на фуроземид и метотрексат може да доведе до повишени нива на метотрексат, поради конкурентно инхибиране на тубулната секреция.

Витамини
Витаминните препарати, съдържащи фолиева киселина или нейни производни могат да доведат до намален отговор на системно прилагания метотрексат, обаче състоянията, при които има недостиг на фолиева киселина могат да повишат риска от токсичност метотрексат .

Инхибитори на протонната помпа
Литературни данни показват, че едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа и метотрексат, особено във високи дози, може да има за резултат повишени и удължени плазмени нива на метотрексат и/или неговите метаболити, които е възможно да доведат до токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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 шест 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, напр. 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 дарят семенна течност по време на лечението или в продължение на 3 месеца след преустановяване на приема на метотрексат.

Бременност
Метотрексат е противопоказан по време на бременност при неонкологични показания. Ако настъпи бременност по време на лечение с метотрексат и до шест месеца след това, трябва да се направи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 показа 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, по-специално при дози, които обикновено се използват при онкологични показания.

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

Когато се използва при онкологични показания, метотрексат не трябва да се прилага по време на бременност, особено през първия триместър на бременността. При всеки отделен случай ползата от лечението трябва да се преценява спрямо възможния риск за плода. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато приема метотрексат, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене
Метотрексат се екскретира в майчиното мляко в такива концентрации, че съществува риск за детето дори в терапевтични дози. Ето защо кърменето трябва да се прекрати преди лечение с метотрексат (вж. точка 4.3).

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 изглежда, че са обратими след преустановяване на лечението. Тъй като в по-високи дози метотрексат може да бъде генотоксичен, при онкологични показания, жени, които планират да забременеят, трябва да се обърнат към център за генетични консултации, по възможност преди терапията, а мъжете трябва да потърсят съвет относно възможността за замразяване на сперма преди започване на терапията (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради факта, че като нежелани реакции могат да се появят отпадналост и световъртеж, а способността за реакция и преценка може да бъде нарушена, това трябва да има предвид, например при шофиране или извършване на дейности, изискващи висока степен на прецизност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Конвенционална и високодозирана терапия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Честотата и степента на сериозност на нежеланите лекарствени реакции зависи от приложената доза, продължителността на експозицията и начина на приложение, но странични ефекти са наблюдавани при всички дози и може да възникнат по всяко време от лечението. Повечето нежелани реакции са обратими, когато са открити в ранен стадий. Когато възникнат тежки реакции, дозата трябва да се намали или лечението да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки (виж точка 4.9). Ако лечението с метотрексат се възобновява, това трябва да става с повишено внимание, след одекватна преценка на по-нататъчната нужда от лекарството. Изисква се повишена бдителност по отношение на всеки рецидив на токсичността.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции включват улцерозен стоматит, левкопения, гадене и подуване на корема. Други често съобщавани нежелани реакции са неразположение, необичайна умора, втрисане и повишена температура, световъртеж, намалена устойчивост към инфекции. Лечението с фолинова киселина по време високодозираната терапия може да противодейства или да облекчи редица нежелани ефекти. При признаци на левкопения се препоръчва временно преустановяване на лечението.

Системо-органен клас	**Много чести** (≥ 1/10)	**Чести** (≥ 1/100 до <1/10)	**Нечести** (≥ 1/1 000 до <1/100)	**Редки** (≥1/10 000 до < 1/1 000)	**Много редки** (< 1/10 000)	**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Херпес зостер			Сепсис, опортюнистични инфекции (могат да бъдат фатални в някои случаи), цитомегало-вирусни инфекции	
Сърдечни нарушения				Перикарден излив, перикардит перикардна тампонада		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, тромбоцито-пения и анемия,	Панцитопения, агранулоцитоза, хематопоетични нарушения	Мегалобластна анемия	Тежки епзоди на потискане на костния мозък, апластична анемия, лимфаденопатия, еозинофилия и неутропения, лимфопролифе-ративни нарушения	Кръвоизливи, хематоми
Нарушения на имунната система			Анафилактоидни реакции, алергичен васкулит		Имуносупресия, хипогама-глобулинемия	
Нарушения на метаболизма и храненето				Захарен диабет		
Психични нарушения					Безсъние, когнитивна дисфункция	Психоза
Нарушения на нервната система		Главоболие, отпадналост, сънливост	Замаяност, обърканост, депресия, припадъци, конвулсии, енцефалопатия	Тежко нарушено зрение, промени в настроението, пареза, нарушение на говора, вкл.	Болка, мускулна слабост или парестезия на крайниците, миастения, промени във	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

				дизатрия и афазия, миелопатия	вкусовите усещания (метален вкус), менингизъм (парализа, повръщане), остър асептичен менингит	
Нарушения на окото				Зрителни нарушения, замъглено зрение	Конюнктивит, ретинопатия, преходна слепота/ загуба на зрение, периорбитален оток, блефарит, епифора, фотофобия	
Неоплазми доброкачест-вени, злокачествени и неуточнени (включително кисти и полипи)			Отделни случаи на лимфом, които са затихнали в редица случаи, след като лечението с метотрексат е било прекъснато.			
Съдови нарушения			Васкулит	Хипотония , тромбоемболич-ни събития (вкл. артериална тромбоза, церебрална тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза, венозна тромбоза на ретината, белодробна емболия)		Мозъчен оток, петехии
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Белодробни усложнения поради интерстициален алвеолит/ пневмонит и свързани с тях смъртни случаи (независими от дозата и продължи-телността на лечението с метотрексат). Типичните симптоми могат да бъдат: общо заболяване; суха, дразнеща кашлица; задух прогресиращ до диспнея в покой, болка в гърдите, треска. Ако има съмнения за такива усложнения,	Белодробна фиброза	Фарингит, апнея, бронхиална астма	Пневмония, причинена от Pneumocystis jirovecii, задух, хронична обструктивна белодробна болест. Наблюдавани са инфекции, включително пневмония. Плеврален излив	Остър белодробен оток

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		лечението с метотрексат трябва да се прекрати незабавно и инфекциите (включително пневмония), трябва да бъдат изключени.				
Стомашно-чревни нарушения	Загуба на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, възпаление и язви на лигавицата на устната кухина и гърлото (особено през първите 24-48 часа след приложението на метотрексат). Стоматит, диспепсия	Диария (особено през първите 24-48 часа след приложение на метотрексат)	Стомашно-чревно кървене и язви, панкреатит	Гингивит, ентерит, мелена (кървави изпражнения), малабсорбция	Хематемеза (повръщане на кръв), токсичен мегаколон	
Хепато-билиарни нарушения	Повишение на ензимите, свързани с черния дроб (ALAT, ASAT, алкална фосфатаза и билирубин) .		Развитие на стеатоза на черния дроб, фиброза и цироза (възниква често, въпреки редовно проследяваните, нормални стойности на чернодробните ензими); диабетен метаболизъм; спад в серумния албумин.	Остър хепатит и хепатотоксич-ност	Реактивиране на хроничен хепатит, остра чернодробна дегенерация. Освен това са наблюдавани херпес симплекс хепатит и чернодробна недостатъчност (виж също и бележките относно чернодробната биопсия в точка 4.4).	Метаболитни нарушения
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Екзантема, еритема, пруритус	Уртикария, пигментация на кожата, косопад, увеличение на ревматични възли, херпес зостер, болезнени лезии от псориатични плаки; тежки токсични реакции: васкулит, херпетиформен обрив на кожата, синдром на Stevens -Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyells), фоточувстви-телност	Повишени пигментни промени на ноктите, акне, петехии, екхимози, еритема мултиформе, кожни еритематозни обриви	Фурункулоза, телеангиекта-зии, остра паронихия. Освен това са докладвани нокардиоза, хистоплазмени и криптококусови микози и дисеминиран херпес симплекс. Алергичен васкулит, хидраденит	Ексфолиация на кожата/ексфолиа тивен дерматит, кожна некроза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Остеопороза, артралгия, миалгия	Стрес фрактури		Остеонекроза на челюстта (вторично към лимфопролиферативни нарушения)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Възпаление и улцерация на пикочния мехур (с възможна хематурия и дизурия)	Бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, азотемия, хиперурикемия, повишено ниво на креатинин и урея в серума	Протеинурия	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Възпаление и улцерация на влагалището.		Загуба на либидо, импотентност, олигоспермия, нарушена менструация, вагинално течение, безплодие, гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Тежки алергични реакции прогресиращи до анафилактичен шок		Висока температура, влошено зарастване на рани	

Следните нежелани реакции са съобщавани също, но честотата им не е установена: пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (включително рецидиви), смърт на плода, увреждане на плода, аборт.

Системна органна токсичност

Лимфом
При пациенти на нискодозирана терапия, може да се появи злокачествен лимфом, който може да премине в ремисия след спиране на лечението с метотрексат, и следователно може да не изисква никакво цитотоксично лечение. Първо трябва да се преустанови приема на метотрексат трябва и ако лимфомът не регресира, да се започне подходящо лечение.

Хематологична токсичност
Метотрексат може да потисне хемопоезата и да причини анемия, апластична анемия, панцитопения, левкопения, неутропения и/или тромбоцитопения. Метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със злокачествени заболявания и подлежащи фактори, влияещи на хемопоезата. При лечение на неопластични заболявания, метотрексат трябва да се прилага само при условие, че потенциалните ползи надхвърлят риска от миелосупресия.

Бели дробове
Белодробно заболяване, причинено от метотрексат, включително остър или хроничен интерстициален пневмонит, е потенциално опасно усложнение, което може да се появи по всяко време от лечението. Тази нежелана реакция е докладвана при ниски дози и не винаги е напълно обратима. Съобщавани са смъртни случаи. Признаци на белодробно засягане или симптоми, като суха непродуктивна кашлица, хрема, болки в гърдите, задух, хипоксемия и инфилтрат на рентгенова снимка на белите дробове, или неспецифична пневмония, появили се във връзка с лечение с метотрексат, могат да са индикативни за потенциално сериозно увреждане и да изискват прекъсване на лечението и внимателно обследване. Белодробни промени могат да се появят при всички дози. Трябва да се изключи възможна инфекция (включително пневмония).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стомашно-чревен тракт
Ако се появи повръщане, диария или стоматит, водещи до дехидратация, лечението с метотрексат трябва да се преустанови, докато пациентът не се възстанови. Може да възникне хеморагичен ентерит и смърт, причинена от перфорация на червата. Метотрексат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с пептична язва или улцерозен колит. Стоматитът може да бъдат предотвратен или облекчен чрез промивки на устата с фолинова киселина.

Черен дроб
Лечението с метотрексат включва потенциален риск от остър хепатит и хронична хепатотоксичност (фиброза и цироза). Хроничната токсичност е потенциално фатална и възниква често след продължителна употреба (по принцип след 2 или повече години) и след обща кумулативна доза по-висока от 1,5 грама. При проучвания на пациенти с псориазис е наблюдавано, че хепатотоксичността е пропорционална на кумулативната доза и се потенцира от алкохолизъм, наднормено тегло, диабет и възраст.
Преходно влошаване на стойностите на чернодробните ензимни често се наблюдава след лечение с метотрексат и обикновено не налага промяна на лечението. Наличието на абнормни чернодробни стойности и/или намаляване на серумния албумин може да е индикатор за тежка хепатотоксичност.
Метотрексат причинява реактивиране на хепатит В инфекции и изостряне на хепатит С инфекции, в някои случаи с фатален изход. Някои случаи на реактивиране на хепатит В са настъпили след прекратяване на приема на метотрексат. Необходимо е да се извършат клинични и лабораторни изследвания, за да изследва всяка поява на чернодробно заболяване при пациенти със съществуващ хепатит В или С инфекции. Въз основа на тези изследвания, лечението с метотрексат може да се окаже неподходящо за някои пациенти.
В случай на нарушена чернодробна функция, нежеланите ефекти на метотрексат (в частност стоматит) могат да бъдат изострени.

Бъбреци
Метотрексат може да причини увреждане на бъбреците, което може да доведе до остра бъбречна недостатъчност. Бъбречната функция може да се влоши след високодозирана терапия до такава степен, че отделянето на метотрексат се инхибира, в резултат на което може да се получи системна метотрексатна токсичност. С цел предотвратяване на бъбречна недостатъчност, са препоръчителни алкализиране на урината и адекватен прием на течности (най-малко 3 l/ден). Препоръчва изследване на серумния метотрексат и бъбречната функция.

Кожа
Сериозни, в някои случаи фатални кожни реакции, включително токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе са докладвани в рамките на няколко дни след перорално, интрамускулно или интравенозно лечение с метотрексат в единични или многократни дози. Радиационният дерматит и слънчевото изгаряне може да се задълбочат по време на употребата на метотрексат.

ЦНС
Има съобщения за левкоенцефалопатия след интравенозно лечение с метотрексат при пациенти, които са били подложени на краниоспинална лъчетерапия. Тежка невротоксичност, често се проявяваща като генерализирани или фокални пристъпи, е била съобщавана с неочаквано повишена честотата при деца с остра лимфобластна левкемия, лекувани с умерено висока доза интравенозен метотрексат (1 g/m^2). При симптоматичните пациенти в рентгенови изследвания често са установявани левкоенцефалопатия и/или микроангиопатични калцификати.

Хронична левкоенцефалопатия също е докладвана при пациенти, лекувани с многократни високи дози метотрексат заедно с фолинова киселина, дори и без съпътстваща краниална лъчетерапия. Прекратяването на терапията с метотрексат не винаги води до пълно възстановяване. При пациенти, лекувани с метотрексат таблетки, също е съобщавана левкоенцефалопатия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Един случай на преходен остър неврологичен синдром е наблюдаван при пациенти, подложени на терапия с висока доза. Проявите на тази неврологичен синдром могат да включват необичайно поведение, фокални сензомоторни симптоми, включително преходна слепота и анормални рефлекси. Точната причина е неясна.
Случаи на неврологични нежелани реакции, вариращи от главоболие до парализа, кома и инсултоподобни епизоди са били докладвани предимно при деца и юноши, подложени на съпътстващо лечение с цитарабин.

Интратекална терапия
Субакутната невротоксичност обикновено е обратима след преустановяване на приема на метотрексат.

Системо-органен клас	Чести (> 1/100)
Централна и периферна нарушения на нервната система	Главоболие, химичен арахноидит, подостра невротоксичност, некротизираща демиелинизираща левкоенцефалопатия
Гастро-интестинални нарушения	Гадене и повръщане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Висока температура

Химичният арахноидит, който може да възникне няколко часа след интратекално приложение на метотрексат, се характеризира с главоболие, болки в гърба, схващане на врата, повръщане, треска, менингизъм и плеоцитоза в цереброспиналната течност, сходна с тази при бактериален менингит. Арахноидитът обикновено изчезва в рамките на няколко дни.
Субакутната невротоксичност, главно след често повтарящо интратекално приложение, засяга предимно моторните функции в мозъка или гръбначния мозък. Може да възникне парапареза/параплегия, със засягане на един или повече спинални нервни корени, тетраплегия, церебрална дисфункция, краниално-нервна парализа и епилептични припадъци.
Некротизиращ демиелинизираща левкоенцефалопатия може да възникне няколко месеца или години след започване на интратекална терапия. Състоянието се характеризира с прогресивно неврологично влошаване с внезапно начало, обърканост, раздразнителност и сънливост. В крайна сметка може да се появи тежка деменция, дизартрия, атаксия, спастичност, гърчове и кома. Състоянието може да бъде фатално. Левкоенцефалопатията се среща предимно при пациенти, на които са били приложени по-големи количества метотрексат интратекално в комбинация с краниална лъчетерапия и/или системно прилаган метотрексат.
След интратекално приложение на метотрексат трябва да се следи за признаци на на невротоксичност (менингеално възпаление, преходна или трайна пареза, енцефалопатия).

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
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:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: <u>www.bda.bg</u>

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на продукта е като цяло свързан с пероралното и интратекалното лечение, въпреки че предозиране е съобщавано също така във връзка с интравенозно и интрамускулно приложение.

Съобщенията за перорално предозиране често са били в резултат на случаен дневен вместо седмичен прием. Често съобщаваните симптоми след перорално предозиране включват симптоми и признаци наблюдавани във фармакологични дози, по-специално хематологични и стомашно-чревни реакции като левкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, миелосупресия, мукозит, стоматит, язви в устата, гадене, повръщане, стомашно-чревни язви, стомашно-чревно кървене. В някои случаи не се съобщава за симптоми. Има съобщения за смъртни случаи, свързани с предозиране. В тези случаи също така се съобщава за състояния, включващи сепсис или септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

Най-честите симптоми на интратекално предозиране са от ЦНС, включително главоболие, гадене и повръщане, припадъци или гърчове и остра токсична енцефалопатия. В някои случаи не се съобщава за симптоми. Има съобщения за смъртни случаи след интратекално предозиране. В тези случаи също така се съобщава за церебрална херния, съпътстваща повишено вътречерепно налягане и токсична енцефалопатия.

Препоръчително лечение
Антидотна терапия: Трябва да се приложи фолинова киселина парентерално в доза най-малко равна на дозата на метотрексат, когато е възможно, в рамките на един час от предозирането. Фолинова киселина е показана да сведе до минимум токсичността и да противодейства на ефекта от предозиране с метотрексат. Лечението с фолиевата киселина трябва да се започне възможно най-скоро. Колкото е по-дълъг интервалът между приложението на метотрексат и започването на фолинова киселина, толкова е по-слаб ефектът на фолиновата киселина в потискането на токсичните ефекти. Необходимо е проследяване на серумните концентрации на метотрексат, за да може да се определи оптималната доза фолинова киселина и продължителността на лечението.

В случай на тежко предозиране, може да е необходима хидратация и алкализиране на урината, за да се предотврати преципитирането на метотрексат и/или неговите метаболити в бъбречните тубули. Стандартната хемодиализа и перитонеалната диализа не са показвали засилване на елиминирането на метотрексат. При интоксикация с метотрексат може да се опита остра интермитентна хемодиализа с използване на силно пропусклив диализатор.

Интратекално предозиране може да изисква интензивни системни поддържащи мерки, като системно прилагане на високи дози фолиева киселина, алкална диуреза, остро дрениране на цереброспинална течност вентрикулна лумбална перфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналози на фолиевата киселина
АТС код: L01BA01

Механизъм на действие:
Метотрексат е антагонист на фолиевата киселина с цитостатичен ефект. Метотрексат инхибира превръщането на фолиева киселина в тетрахидрофолиева киселина, тъй като съединението има по-висок афинитет към ензима дихидрофолат редуктаза от естествения субстрат фолиева киселина. В резултат, синтеза на ДНК и образуването на нови клетки се инхибират. Метотрексат е s-фазово специфичен.

Клинична ефикасност и безопасност:
Активно пролифериращите тъкани, като злокачествени клетки, костен мозък, фетални клетки, епител, букална и чревната лигавица обикновено са най-чувствителни към метотрексат.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:
След интравенозно приложение, пиковите серумни концентрации на метотрексат се достигат след около 0,5 - 1 час. Налице е широка интер- и интра- индивидуална вариабилност, особено при повтарящи се дози. Насищане на пероралната абсорбция настъпва при дози над 30 mg/m^2.

Разпределение:
Около половината от абсорбирания метотрексат е свързан с плазмените протеини, но свързването е обратимо. Метотрексат лесно дифундира в клетките, като най-високи концентрации се достигнат в черния дроб, в далака и бъбреците може да бъде установен под формата на полиглутамат, който може да се запази в продължение на няколко седмици или месеци. Метотрексат в по-малка степен преминава също и в гръбначно-мозъчната течност.

Биотрансформация и елиминиране:
Времето на полуживот е приблизително 3 до 10 часа при нискодозирана терапия и приблизително 8 до 15 часа при високодозирана терапия. Елиминирането от плазмата е трифазно и по-голямата част на метотрексат се отделя непроменена в урината в рамките на 12 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни показват, че метотрексат уврежда фертилитета и е ембрио- и фетотоксичен и тератогенен. Метотрексат е мутагенен *in vivo* и *in vitro*, но клиничната значимост е неизвестна, тъй като проучванията за карциногенност при гризачи са показали дивергентни резултати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен изброените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 2 години.
След първо отваряне на флакона: Да се използва незабавно след отваряне.

След разреждане:
Химическата и физическата стабилност на разредения разтвор е доказана в разтвор на глюкоза (5%) и разтвор на натриев хлорид (0.9%) при концентрации от 5 mg/ml и 20 mg/ml за 36 часа при 20-25°C и 35 дни при 2-8°C. Разреденият продукт е стабилен в двата разредителя при двете концентрации за 36 часа при 20-25°C и 35 дни при 2-8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
За условията на съхранение след разреждане, вижте точка 6.3.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml: 5 ml цилиндричен флакон от прозрачно стъкло (тип I), запечатан със сива бутилова гумена запушалка и алуминиево кралско синьо отчупващо се капаче.
10 ml: 10 ml цилиндричен флакон от прозрачно стъкло (тип I), запечатан със сива бутилова гумена запушалка и алуминиево оранжево отчупващо се капаче.
50 ml: 50 ml цилиндричен флакон от прозрачно стъкло (тип I), запечатан със сива бутилова гумена запушалка и алуминиево жълто отчупващо се капаче.

Видове опаковки: 1 флакон в картонена кутия, за опаковки от 5 ml, 10 ml и 50 ml.
5 флакона в картонена кутия, за опаковки от 5 ml, 10 ml и 50 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Разтворът трябва да се провери визуално преди употреба. Трябва да се използва само бистър разтвор без частици.

Метотрексат Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор може да бъде допълнително разреден с подходяща среда без консерванти, като разтвор на глюкоза (5%) или разтвор на натриев хлорид (0,9%).

По отношение на работата трябва да се имат предвид следните общи препоръки:
Продуктът трябва да се използва и прилага само от обучен персонал; смесването на разтвора трябва да се проведе в определени зони, предназначени за защита на персонала и околната среда (напр. обезопасени кабини); трябва да се носи защитно облекло (включително ръкавици, предпазни очила и маски, ако е необходимо).

Бременните лица от медицински персонал не трябва да боравят със и/или да прилагат Метотрексат Акорд 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор. Метотрексат не трябва да влиза в контакт с кожата или лигавиците. В случай на замърсяване, засегнатата област трябва да се промие незабавно с обилно количество вода, най-малко в продължение на десет минути.

Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Отпадъците трябва да се изхвърлят внимателно в подходящи отделни контейнери, ясно обозначени според съдържанието си (тъй като телесните течности и екскрети на пациента могат да съдържат значителни количества от антинеопластичните средства, се предполага, че те, както и материали като замърсено спално бельо, също трябва да се третират като опасен отпадък). Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се унищожат чрез изгаряне, в съответствие с местните изисквания.

Необходимо е да бъдат налични адекватни стандартни процедури за случайно замърсяване поради разливане; експозицията на персонала на антинеопластични средства трябва да бъде документирана и проследявана.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Рег.№ 20160117

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

Дата на първо разрешаване: 05.04.2016 г.
Дата на последно подновяване: 15.11.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2026 г.