

Листовка: информация за пациента

Метотрексат "Ебеве" 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Methotrexat "Ebewe" 100 mg/ml concentrate for solution for infusion
метотрексат (methotrexate)

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Листовка Приложение 2
20000159
- 66732 09-10-2024
3G/MA/MP

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Метотрексат "Ебеве" и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Метотрексат "Ебеве"
3. Как да приемате Метотрексат "Ебеве"
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Метотрексат "Ебеве"
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Метотрексат "Ебеве" и за какво се използва

Метотрексат се използва за лечение на рак.

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

Метотрексат може да се използва самостоятелно, но най-често се използва в комбинация с други противоракови лекарствени продукти.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Метотрексат "Ебеве"

Лекарственият продукт не трябва да се приема при данни за свръхчувствителност (алергия) към метотрексат или някоя от съставките.

Не приемайте Метотрексат "Ебеве" при:

- Кърмене
- Изявено нарушение на чернодробната функция, включително фиброза, цироза или хепатит.
- Умерено и тежко нарушение на бъбречната функция.
- Дисфункции на хемопоетичната система (увреждане на кръвта) (т.е. след проведено лъчелечение или химиотерапия)
- Имунен дефицит
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Тежки и/или остри или хронични инфекции
- Стоматит, язви в устната кухина и активна гастроинтестинална язва,
- Алкохолизъм

Предупреждения и предпазни мерки:

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Метотрексат



“Ебеве”.

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

Поради възможността за тежка токсичност (която може да доведе до смърт) по време на лечението на пациенти с туморни заболявания, метотрексат, особено в умерени и високи дози, трябва да се използва само при пациенти с животозастрашаващи туморни заболявания. Съобщавани са случаи на смърт при лечение на туморни заболявания с метотрексат.

При наличие на плеврален излив или асцит (предизвикано от събиране на течност в телесните кухини), преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки за евакуация на изливите (дренаж) или терапията да се преустанови.

Появата на улцеративен стоматит (язви по лигавицата на устата), диария, хематемеза (повръщане на кръв), черно оцветяване на изпражненията или кръв в изпражненията (белези на гастроинтестинална токсичност) е индикация за прекъсване на лечението. Устната кухина и фаринкса трябва да се преглеждат ежедневно за лигавични промени.

Метотрексат временно засяга продукцията на сперматозоиди и яйцеклетки. Метотрексат може да причини спонтанен аборт и тежки вродени дефекти. Ако сте жена, трябва да се въздържате от забременяване, ако използвате метотрексат, по време на и поне 6 месеца след приключване на лечението. Ако сте мъж, трябва да избягвате да ставате баща по време на лечението, в случай че използвате метотрексат и поне 3 месеца след приключването му. Вижте също точка „Бременност, кърмене и фертилитет“.

Особено внимание трябва да се обърне на евентуалната поява на чернодробна токсичност, която може да възникне без съответни промени в чернодробните показатели, особено при пациенти с инсулинозависим диабет. Метотрексат може да причини остър и хроничен хепатит, фиброза, цироза, реактивиране на инфекция с хепатит В или С.

В допълнение, при наличието на неактивна, хронична инфекция като херпес зостер или туберкулоза е необходимо специално внимание поради възможно активиране.

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 може да се възобнови по преценка на лекаря.

Възможно е при продължително лечение с метотрексат да се наложи извършване на биопсия на костен мозък.

Метотрексат може да направи кожата Ви по-чувствителна към слънчева светлина. Избягвайте силно слънце и не използвайте солариум или ултравиолетови лампи без медицински съвет. За да защитите кожата си от интензивното слънце, носете подходящо облекло или използвайте слънцезащитен крем с висок защитен фактор.

Лъчелечение по време на лечение с метотрексат може да повиши риска от некроза на меките тъкани или костите, левкоенцефалопатия (увреждане на бялото мозъчно вещество).

Бъбречната функция може да се влоши поради употребата на метотрексат. Ако са налице рискови фактори като бъбречно нарушение, вкл. леко бъбречно нарушение, не се препоръчва едновременното прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Състояния, свързани с дехидратация като повръщане, диария, стоматит, могат да доведат до



повишаване на токсичността на метотрексат.

След интратекално приложение на метотрексат пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на невротоксичност (увреждане на ЦНС, менингеално дразнене, преходна или временна парализа, енцефалопатия). При лечение с високи дози е възможно да се прояви необичайно поведение, преходна слепота, нетипични рефлексии (остър неврологичен синдром).

Ако Вие, Вашият партньор или Вашият болногледач забележите поява на нови или влошаване на неврологичните симптоми, включително обща мускулна слабост, нарушение на зрението, промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост и личностни промени, свържете се незабавно с Вашия лекар, тъй като те могат да са симптоми на много рядка, сериозна мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

Необходимо е специално внимание при пациенти с увредена белодробна функция.

Белодробни усложнения, плеврален излив, алвеолит или пневмонит със симптоми като суха кашлица, температура, кашлица, болка в гръдния кош, диспнея, хипоксемия и инфилтрати при рентгеново изследване на гръдния кош или неспецифична пневмония, появяващи се по време на лечение с метотрексат, могат да са признаци за възможно опасно увреждане с възможен летален край. Белодробната биопсия предоставя различни находки (напр. интерстициален оток, моноклеарни инфилтрати или неказеогенен гранулом). Ако се подозират такива усложнения, лечението с метотрексат трябва да се спре незабавно, като е необходимо внимателно изследване, за да се изключат инфекция и тумори. По всяко време на лечението може да възникне остро белодробно заболяване, индуцирано от метотрексат, което не винаги е напълно обратимо и вече е съобщавано при ниски дози от 7,5 mg/седмично.

При употреба на метотрексат при пациенти с основно ревматологично заболяване, се съобщава за остър кръвоизлив от белите дробове.

По време на лечение с метотрексат се увеличава рискът от инфекции, сериозни кожни реакции (като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза), потиска се ефектът от ваксинациите.

Необходимо е строго наблюдение на пациентите особено при провеждане на интензивно лъчелечение, влошено общо състояние, както и при юношеска или старческа възраст.

Пациенти в старческа възраст

Пациенти в старческа възраст, които се лекуват с метотрексат, трябва да са под непосредствено медицинско наблюдение, с цел установяване на възможни нежелани реакции възможно най-рано. Възрастово обусловените изменения в чернодробната функция и бъбреците, както и намалените резерви на фолиева киселина (витамин), изискват сравнително ниски дози метотрексат.

Състояния на фолатен дефицит могат да повишат токсичността на метотрексат.

Препоръчителни проследяващи изследвания и предпазни мерки:

Дори когато Метотрексат „Ебеве“ се прилага в ниски дози, могат да се появят сериозни нежелани реакции. За да бъдат установени навреме, Вашият лекар трябва да провежда контролни прегледи и лабораторни изследвания.

Преди започване на лечението:

Преди да започнете лечението, ще Ви бъдат назначени кръвни изследвания, за да се установи дали имате достатъчно кръвни клетки. Чрез кръвно изследване ще бъде проверена също чернодробната



функция и ще се установи дали имате хепатит. Също така ще бъдат изследвани серумния албумин (протеин в кръвта), състоянието в случай на хепатит (възпаление на черния дроб) и бъбречната функция. Вашият лекар може също да реши да проведе други чернодробни изследвания, като снимка на черния дроб или ако е необходимо вземане на малка частица от чернодробната тъкан, за по-обстойно изследване. Вашият лекар може също да Ви изследва за туберкулоза и да направите рентгенова снимка на гръдния кош или функционални тестове на белия дроб.

По време на лечението:

Вашият лекар може да направи следните изследвания:

- преглед на устната кухина и фаринкса за изменения на лигавиците като възпаления или афти
- изследване на кръвта/брой на кръвните клетки и измерване нивата на метотрексат в серума
- кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция
- образна диагностика на състоянието на черния дроб
- вземане на малко парченце чернодробна тъкан, за да бъде изследвано по-прецизно
- кръвно изследване на бъбречната функция
- анализ на урина
- преглед на дихателната система и при необходимост белодробни функционални тестове

Много е важно да провеждате назначените Ви изследвания.

Вашият лекар ще адаптира лечението Ви, в зависимост резултатите от тези тестове.

По-чести изследвания могат да са необходими при започване на лечението, промяна на дозата или по време на епизоди с по-висок риск за повишаване на нивата на метотрексат (напр. дехидратация, нарушена бъбречна функция, допълнителна или повишена доза на прилагани едновременно лекарства като нестероидни противовъзпалителни средства).

Първи признаци на животозастрашаващи усложнения или интоксикация могат да бъдат: температура, възпалено гърло, язви на лигавицата на устата, грипозни симптоми, силна умора, епистаксис и кожно кървене.

Необходимо е незабавно да се консултирате с лекар при поява на симптоми на интоксикация.

Други лекарства и Метотрексат “Ебеве”

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

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; обикновено се конкурира с други лекарствени продукти със същия тип екскрециране и това предизвиква повишаване на плазмените нива на метотрексат.

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

Съпътстващата употреба на азотен оксид и метотрексат трябва да се избягва, тъй като се усилва ефекта на метотрексат, което води до повишена токсичност.

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



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

Метотрексат взаимодейства още с анестетици, L-аспарагиназа, холестирамин, еритроцитни концентрати при кръвопреливане, кортикостероиди, лефлуномид, меркаптопурин, перорални антибиотици, пеницилини, фенитоин, приметамин, ко-тримоксазол, прокарбазин, теофилин. Затова, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате други лекарства едновременно с метотрексат.

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално увеличаване на нежеланите реакции.

Необходимо е особено внимание при вече съществуващ дефицит на фолиева киселина, причинен от други лекарства (като сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол), тъй като фолатният дефицит може да повиши токсичността на метотрексат. От друга страна, едновременното приложение на витаминни продукти, съдържащи фолиева киселина или нейни производни, могат да нарушат ефикасността на метотрексат (напр. „свърх-профилактика“).

Комбинацията на метотрексат и сулфасалазин може да засили ефекта на метотрексат, тъй като сулфасалазин предизвиква инхибиране на синтеза на фолиева киселина. Това може да доведе до повишен риск от нежелани реакции, въпреки че в няколко проучвания това е наблюдавано само при някои отделни пациенти.

Хепатотоксичността може да бъде повишена при редовна консумация на алкохол или прием на други хепатотоксични лекарства, напр. азатиоприн, лефлуномид, ретиноиди (напр. етретинат), сулфасалазин.

При едновременното приложение на триамтерен и метотрексат са описани състояния на потискане на костния мозък и понижени нива на фолатите.

Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да бъдат внимателно мониторираны при пациенти, лекувани едновременно с тези два лекарствени продукта, поради риск от токсичност.

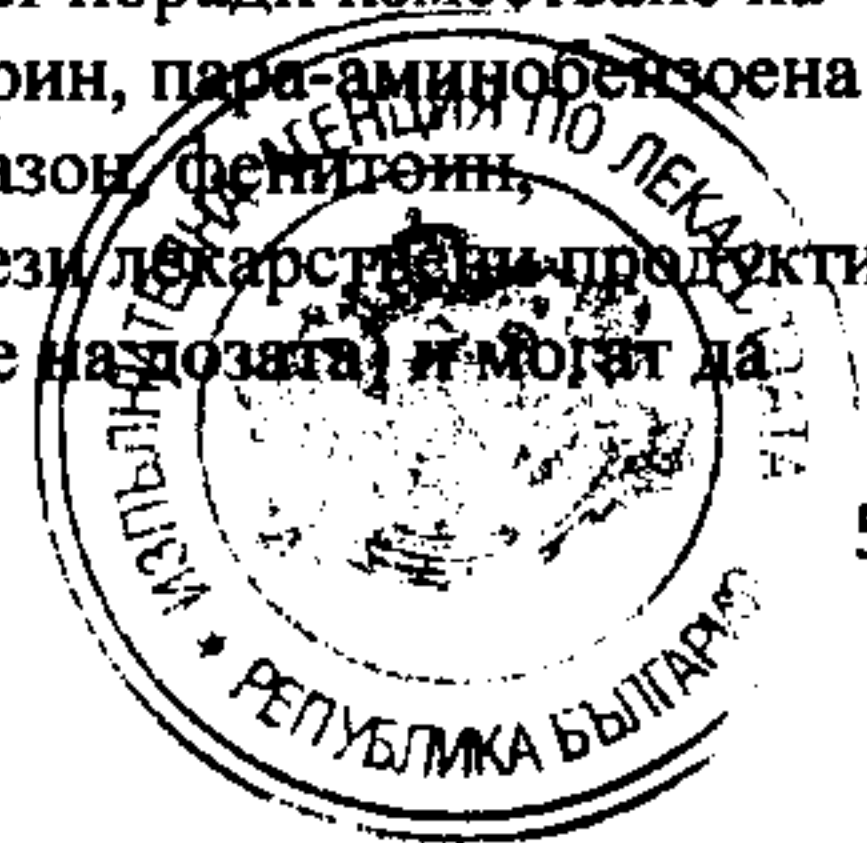
Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) не трябва да се прилагат преди или по време на лечение с висока доза метотрексат. Нестероидни противовъзпалителни средства биха могли да променят бъбречния клирънс на метотрексат и да доведат до тежка интоксикация, в т.ч. смърт и неочаквано силно потискане на функцията на костния мозък, апластична анемия и стомашно-чревна токсичност.

Изключително важно е да информирате Вашият лекар, ако използвате метамизол (синоними новаминсулфон и дипирон) (лекарство срещу силна болка и/или висока температура).

Едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа (омепразол, пантопразол, лансопразол) може да доведе до забавено или потиснато елиминиране през бъбреците на метотрексат и така до индиректно повишаване на дозата.

Едновременната употреба на метотрексат и цитарабин може да повиши риска от тежки неврологични нежелани реакции от главоболие до парализа, кома и епизоди подобни на инсулт.

Следните лекарства могат да доведат до повишена токсичност на метотрексат поради изместване на метотрексат от свързването с плазмените протеини: производни на амидопирин, пара-аминобензоена киселина, барбитурати, доксорубицин, перорални контрацептиви, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилати, сулфонамиди, тетрациклини и транквилизатори. Тези лекарствени продукти повишават биологичната наличност на метотрексат (индиректно повишаване на дозата) и могат да



повишат неговата токсичност. Затова едновременната употреба с метотрексат трябва да бъде внимателно наблюдавана.

Следните лекарствени продукти могат да причинят понижаване на тубулната секреция и последваща повишена токсичност на метотрексат, особено в ниски дози: парааминохипурова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства, пробенецид, салицилати, сулфонамиди и други слаби органични киселини. Затова едновременната употреба с метотрексат трябва да бъде внимателно наблюдавана.

Нефротоксичността може да се повиши при комбинация на високи дози метотрексат с потенциално нефротоксичен химиотерапевтик (напр. цисплатин).

По време на предварително лечение с лекарствени продукти притежаващи възможни нежелани реакции от страна на костния мозък (напр. производни на амидопирин, хлорамфеникол, фенитоин, приметамин, сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, цитостатици), трябва да се вземе под внимание възможността за съществени хематопоестични нарушения, дължащи се на лечението с метотрексат.

Едновременното приложение на еритроцитни концентрати и метотрексат изисква специално мониториране на пациентите, тъй като може да възникне тежка токсичност поради продължителните високи серумни концентрации на метотрексат.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не използвайте Метотрексат "Ебеве" по време на бременност, освен ако Вашият лекар Ви е предписал лекарството за лечение на онкологично заболяване. Метотрексат може да причини вродени дефекти, да увреди плода или да причини спонтанен аборт. Свързва се с малформации на черепа, лицето, сърцето и кръвоносните съдове, мозъка и крайниците. Затова е много важно метотрексат да не се дава на бременни пациентки или на такива, които планират забременяване, освен ако не се използва за лечение на онкологично заболяване.

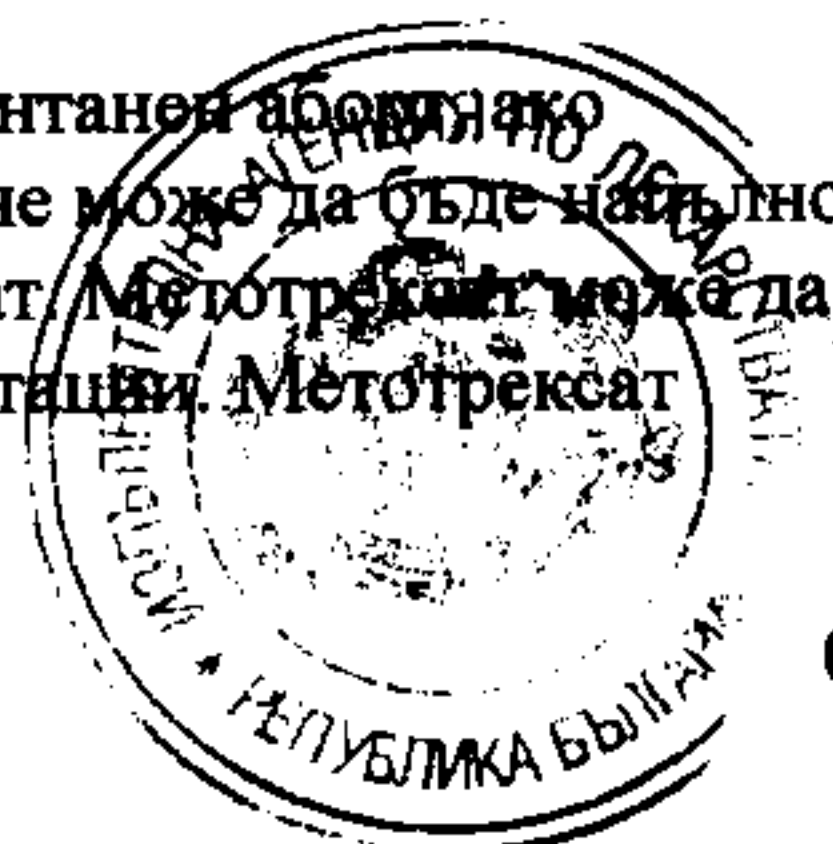
За неонкологични показания, при жени в детеродна възраст трябва да се изключи възможността за бременност, например чрез тест за бременност преди началото на лечението.

Не използвайте Метотрексат "Ебеве", ако се опитвате да забременеете. Трябва да избягвате забременяване по време на лечение с метотрексат и най-малко 6 месеца след приключване на лечението. Ето защо трябва да се уверите, че използвате ефективна контрацепция през целия този период (вж. също точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако забременеете по време на лечението или имате съмнения, че може да сте бременна, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро. Ако забременеете по време на лечението, трябва да Ви бъдат дадени съвети относно риска от вредни ефекти върху детето по време на лечението. Трябва да се провеждат допълнителни ултразвукови изследвания, за да се потвърди нормалното фетално развитие.

Мъжки фертилитет

Наличните доказателства не показват повишен риск от малформации или спонтанен аборт, ако бащата приема метотрексат в дози, по-ниски от 30 mg/седмично. Риск обаче не може да бъде напълно изключен и няма информация по отношение на по-високи дози на метотрексат. Метотрексат може да бъде генотоксичен. Това означава, че лекарството може да причини генни мутации. Метотрексат



може да окаже влияние върху производството на сперма, което е свързано с възможността за вродени дефекти.

Трябва да избягвате създаването на деца или даряването на сперма, по време на лечението с метотрексат и най-малко 3 месеца след приключване на лечението. Тъй като лечението с по-високи дози метотрексат, често използвани при лечение на рак, може да доведе до безплодие и генни мутации, може да е препоръчително за мъже, лекувани с метотрексат в дози, по-високи от 30 mg/седмица, да се обмисли съхраняването на сперма преди началото на лечението (вж. също точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Кърмене

Кърменето е противопоказано по време на лечение, тъй като метотрексат преминава в кърмата. Ако е необходимо лечение по време на периода на кърмене, кърменето трябва да се прекрати.

Шофиране и работа с машини

По време на употребата на метотрексат могат да се появят нежелани реакции от страна на централната нервна система като умора и световъртеж, като в отделни случаи може да бъде нарушена способността за шофиране и/или работа с машини.

Метотрексат Ебеве съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 1 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Метотрексат “Ебеве”

Вашият лекар ще назначи лечението Ви с метотрексат.

При поява на нежелани лекарствени реакции, незабавно се обърнете към Вашия лекар или фармацевт.

Важно предупреждение при приложение на метотрексат:

Метотрексат за лечение на онкологични заболявания трябва да бъде дозиран много внимателно и в зависимост от телесната повърхност.

Неправилното приложение на метотрексат може да причини сериозни нежелани реакции, включително такива с фатален край. Пациентите трябва да бъдат внимателно инструктирани.

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) или интратекално (в обвивките на гръбначния мозък). За интратекално приложение трябва да се използват само дозови форми с ниска концентрация. Дозировката се определя в зависимост от телесното тегло на пациента или телесната повърхност.

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

Вашият лекуващ лекар ще прецени времето, честотата и продължителността на приложение на метотрексат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Метотрексат “Ебеве”

При предозиране, незабавно се обърнете към Вашия лекар!

Опитът след пускане на пазара е показал, че предозиране с метотрексат настъпва предимно при



перорално приложение, но също и след интравенозно, интрамускулно приложение или интратекално приложение.

Симптомите след перорално предозирание, съответно интравенозно предозирание, засягат предимно хемопоетичната и стомашно-чревната система. Например, възникват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, миелосупресия, мукозит, стоматит, язви в устната кухина, гадене, повръщане, както и стомашно-чревни язви и кървене. В някои случаи няма признаци на интоксикация. Има съобщения за смъртни случаи след предозирание. В тези случаи са били съобщени също сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

След интратекално предозирание се появяват общи симптоми на централната нервна система, свързани с главоболие, гадене, повръщане, гърчове, спазми и остра токсична енцефалопатия. В някои случаи не се наблюдават симптоми. В други случаи при интратекално предозирание е съобщавано за фатален край, във връзка с образуване на мозъчна херния с повишено вътречерепно налягане и остра токсична енцефалопатия.

За предотвратяване и лечение на токсични нежелани реакции специфичен антидот е калциевият фолинат.

Ефикасността на калциев фолинат намалява с увеличаване интервала между приложението на метотрексат и приложението на калциев фолинат. За определяне на оптималната доза и продължителност на приложение на калциев фолинат е необходимо проследяване на серумните нива на метотрексат.

В случай на масивно предозирание, може да се наложи хидратиране и алкализация на урината. Може да се наложи многократно изследване за рН на урината поне в първите 24 часа след започването на приложението на метотрексат. Може да се има предвид хемодиализа и/или кръвопреливане.

Ако сте пропуснали да приемете Метотрексат “Ебеве”

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате каквито и да е лекарства.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

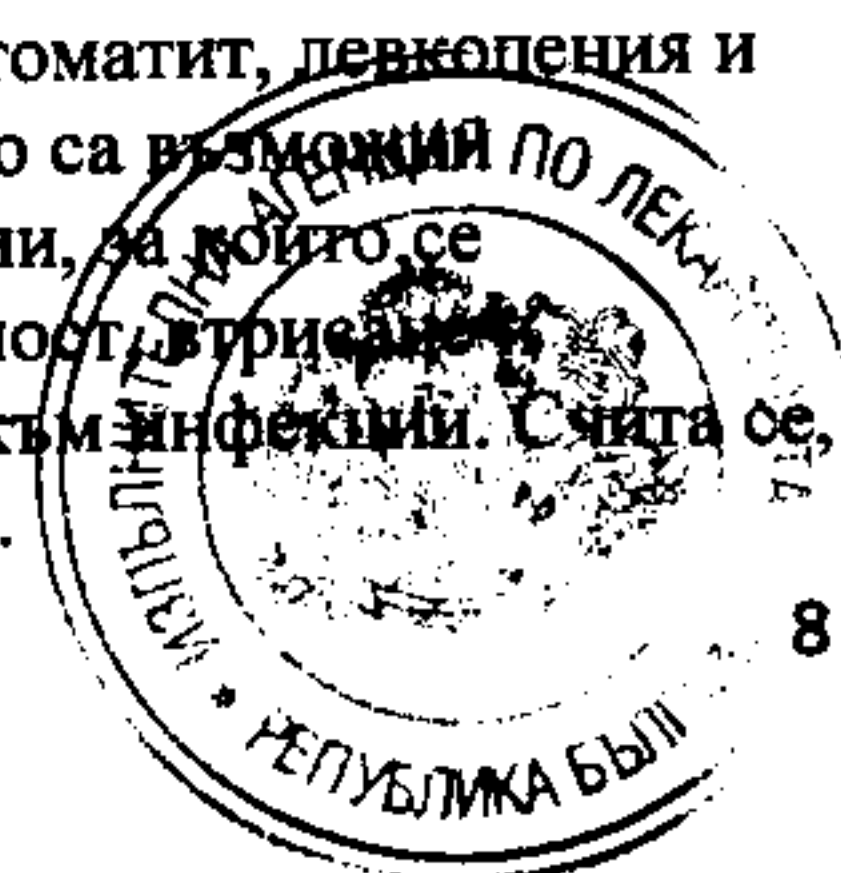
4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Оценяването на нежеланите реакции се базира на информацията за честота, посочена по-надолу.

- много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции включват улцеративен стоматит, левкопения и гадене и прояви от страна на храносмилателната система. Макар и много рядко са възможни анафилактични реакции към метотрексат. Други нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава, включват дразнене на очите, неразположение, необичайна отпадналост, тресавица, фебрилитет, замаяност, загуба на либидото/импотентност и намалена защита към инфекции. Счита се, че честотата и тежестта на страничните ефекти са свързани с приложената доза.



Инфекции и инфестации

Чести: Херпес зостер

Нечести: Инфекции (в някои случаи с фатален изход)

Редки: Сепсис (вкл. с летален изход)

Много редки: Нокардиоза, хистоплазмоза, криптококоза, херпес симплекс, вирусен хепатит, дисеминиран херпес симплекс, инфекции, причинени от цитомегален вирус, пневмония от *pneumocystis-jirovecii*.

С неизвестна честота: Реактивиране на инфекция с вирус на хепатит В, влошаване на инфекция с вирус на хепатит С, пневмония

Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Нечести: Злокачествен лимфом (туморно образуване на лимфните възли), 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.

Много редки: Синдром на туморен лизис

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Левкоцитопения, тромбоцитопения

Чести: Анемия до панцитопения (промяна в броя на някои видове кръвни клетки), потискане на костния мозък, агранулоцитоза

Редки: Мегалобластна анемия (намален брой на червените кръвни клетки)

Много редки: Апластична анемия, лимфаденопатия, лимфопролифериращи нарушения (частично обратими), еозинофилия и неутропения (тежки промени в състава и броя на кръвните клетки)

Първи признаци на тези животозастрашаващи усложнения са: висока температура, възпалено гърло, язви на лигавицата на устата, грипозни симптоми, изразена умора, кръвотечение от носа и кръвоизливи по кожата. Прилагането на метотрексат трябва незабавно да се спре, ако броят на кръвните клетки намалее значително.

Нарушения на имунната система

Нечести: Алергични реакции до анафилактичен шок (свръхчувствителност), потискане на имунната система

Много редки: Хипогамаглобулинемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Захарен диабет

Психични нарушения

Нечести: Депресия

Редки: Промени в настроението, временни нарушения във възприятието

Нарушения на нервната система

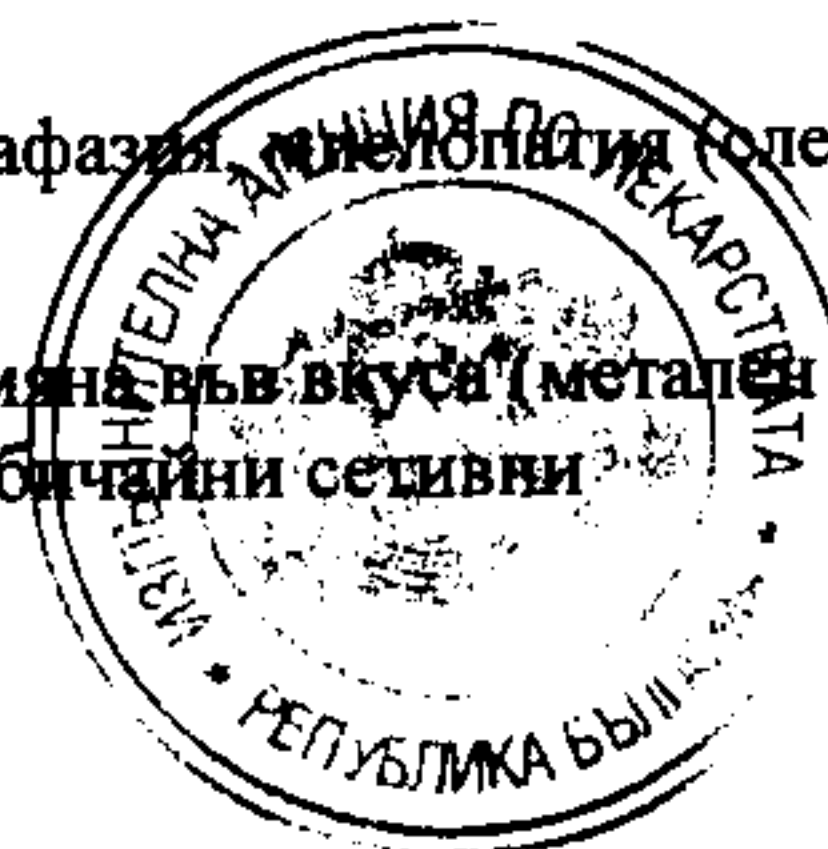
Много чести: Главоболие, световъртеж

Чести: Сънливост, усещане за скованост или изтръпване/по-малка чувствителност към различни стимули от нормалното 0

Нечести: Обърканост, гърчове (при парентерална употреба), енцефалопатия/левкоенцефалопатия (при парентерално приложение)

Редки: Пареза (частична парализа), говорни нарушения, в т.е. дизартрия и афазия, менингит (след лумбално приложение)

Много редки: Миастения (слабост на мускулите), болка в крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане), необичайни сетивни възприятия на главата.



С неизвестна честота: Невротоксичност, арахноидит, паралегия, ступор, атаксия, деменция, повишено налягане на гръбначно- мозъчната течност

Интравенозното приложение на метотрексат може също да доведе до енцефалит и остра енцефалопатия, водеща до смърт.

Нарушения на очите

Чести: Конюнктивит

Редки: Зрителни нарушения (от части тежки), тежка венозна тромбоза на ретината

Много редки: Периорбитален оток и зачервяване (подуване около очите), блефарит (възпаление на клепачите), повишено сълъзене, и фотофобия (повишена чувствителност към светлина), преходна слепота, загуба на зрение

Сърдечни нарушения

Редки: Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада (различни по тежест увреждания на тъканите, покриващи сърцето)

Съдови нарушения

Нечести: Васкулит, алергичен васкулит

Редки: Хипотония, тромбоемболични прояви (включително артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: Кашлица

Чести: Белодробни усложнения, дължащи се на пневмонит/алвеолит 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.

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).

Нечести: Пулмонарна фиброза (увреждане на белите дробове), плеврален излив

Редки: Фарингит, респираторен арест, белодробна емболия

Много редки: Хронична интерстициална белодробна болест, реакции подобни на бронхиална астма с кашлица, задух и откриване на патологични изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция.

С неизвестна честота: Гръдна болка, хипоксия

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Липса на апетит, гадене, повръщане, коремна болка, улцеративен стоматит, диария (особено през първите 24-48 часа след прилагането на метотрексат).

Нечести: Язви и кървене в стомашно-чревния тракт, панкреатит (възпаление на панкреаса).

Редки: Ентерит (възпаление на червата), мелена (черни изпражнения), гингивит (възпаление на венците).

Много редки: Хематемеза (повръщане на кръв).

С неизвестна честота: Неинфекциозен перитонит (възпаление в корема), перфорация на червата, глосит (възпаление на структура в гърлото)

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин).

Нечести: Чернодробна токсичност, развиване на мастна дегенерация на черния дроб, хронична чернодробна фиброза и цироза; намаляване на серумния албумин.

Редки: Остър хепатит (жълтеница)



Много редки: Остра чернодробна некроза, чернодробна атрофия, чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много често: Косопад

Често: Екзема (обрив), еритем (зачервяване), сърбеж, фоточувствителност, кожни улцерации

Нечесто: Уртикария, повишена пигментация на кожата, нодулоза, влошено заздравяване на рани, тежки токсични реакции: обриви с мехури по кожата, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некроза (синдром на Лейл), реакции, подобни на слънчево изгаряне поради повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина

Редки: Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, екхомози, петехии, мултиформена еритема, кожни ериматозни обриви.

Много редки: Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия

С неизвестна честота: Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), дерматит, зачервяване и белене на кожата

Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан и заболявания на костите

Нечесто: Артралгия, миалгия (болки по ставите и мускулите), остеопороза.

Редки: Стрес фрактура на костите

С неизвестна честота: Остеонекроза, остеонекроза на челюстта (вторично след лимфопролиферативно заболяване).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много често: Понижено елиминиране на креатинина (отпаден продукт от белтъчния метаболизъм)

Нечесто: Нефропатия (увреждане на бъбреците), бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, възпаление и язва на пикочния мехур (възможна е хематурия), дизурия (нарушено/болезнено уриниране).

Редки: Азотемия, хиперурикемия, повишени серумни концентрации на урея и креатинин

Много редки: Протеинурия, хематурия

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Нечесто: Увреждане на плода

Редки: Аборт

Много редки: Смърт на плода

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечесто: Вагинално възпаление и язви

Редки: Преходна олигоспермия, преходни менструални нарушения

Много редки: Нарушена овогенеза (образуване на яйцеклетки) или сперматогенеза (образуване на семенна течност), загуба на либидо, нарушена еректилна функция, вагинално течение, безплодие, нарушен менструален цикъл, гинекомастия (увеличаване на млечните жлези).

С неизвестна честота: Урогенитална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често: Умора, неразположение

Нечесто: Повишена температура

С неизвестна честота: Студени тръпки, некроза в мястото на инжектиране, подуване⁰

⁰ За продукти, съдържащи метотрексат в ниски дози

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или



медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Метотрексат “Ебеве”

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява при температура под 25° C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Метотрексат “Ебеве”:

- Активното вещество е: метотрексат (*methotrexate*)
- Другите съставки са: натриев хидроксид, вода за инжекции

Как изглежда Метотрексат “Ебеве” и какво съдържа опаковката:

Флакони от безцветно стъкло от хидролитичен клас I с гумена запушалка, опаковани в картонени кутии.

Флакон от 5 ml: 500 mg метотрексат.

Флакон от 10 ml: 1000 mg метотрексат.

Флаконите могат да бъдат със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Опко-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението:

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

Производители:

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

Fareva Unterach GmbH
Mondseestrasse 11,
4866 Unterach,
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката
ММ/ГГГГ



Информация само за лекари и медицински специалисти

Метотрексат "Ебеве" за парентерално приложение не съдържа антимикробни консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Парентералните форми на метотрексат да са стабилни в продължение на 24 часа след разтваряне със следните разтвори за венозно приложение: 0,9% натриев хлорид; глюкоза. Преди приложение концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с 0,9% натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза или Рингеров разтвор.

В една и съща банка не трябва да се смесват други лекарствени продукти с метотрексат.

Работа с цитотоксични лекарствени продукти: с цитотоксични продукти трябва да борави единствено обучен персонал в определено 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 медикамента върху кожата и очите.

Да се пази от контакт с кожата и лигавиците. В случай на контаминация засегнатите области трябва незабавно да се промият обилно 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 фолиат*.

Бременни не трябва да боравят с цитотоксични лекарствени продукти. Всички материали, използвани за попиване, както и отпадъчни средства, трябва да бъдат изгорени. Няма определени препоръки относно използваната температура на изгаряне.

Да се спазват указанията за работа с цитотоксични средства!

Екстравазиране

1. В случай на екстравазиране, процедурата трябва да се прекрати незабавно!
2. Замени инфузията или спринцовката със спринцовка за еднократна употреба от 5 ml и аспирирай бавно екстравазираното количество. Не упражнявай натиск върху мястото на екстравазиране!
3. Отстрани интравенозния достъп докато аспирираш.
4. Да се полагат редовни грижи след изписване от болницата.

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.

