

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта Приложение 1  
Към Рег. № ..... 20000153  
Разрешение № ..... 66732 ..... 09-10-2024  
Одобрение № .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метотрексат „Ебеве“ 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Methotrexat „Ebewe“ 100 mg/ml concentrate for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg метотрексат (*methotrexate*).  
За пълния списък на помощните вещества вижте т.6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.  
Бистър, жълт разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

*Злокачествени заболявания:*

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**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. Медицинският персонал и пациентите трябва да бъдат 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), интратекално (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.

В случаите, когато лекарственият продукт се прилага интратекално, се препоръчва използване на максимална доза от 15 mg и максимална концентрация от 5 mg/ml. В тези случаи метотрексат не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи консерванти.

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

Има съобщения за случаи на интоксикация, включително фатални, след интравенозно и интратекално приложение на неправилно изчислени дози.





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

Преди приложение концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежи с 0,9% натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза или Рингеров разтвор.

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

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

Схемите на дозиране се различават съществено в зависимост от клиничните показания, особено при приложение на дози над  $100 \text{ mg/m}^2$ , които трябва да се последват от приложение на фолинова киселина (*Calcium folinate*) за неутрализиране на токсичните ефекти на метотрексат. Дозировката на фолинова киселина (*Calcium folinate*) е различна в зависимост от приложените дози метотрексат. По принцип, до  $150 \text{ mg}$  фолинова киселина (*Calcium folinate*) се прилагат в разделени приеми през 12-24 часа, посредством мускулна инжекция, болусна венозна инжекция, венозна инфузия или орално. След тази доза се прилагат 12-25  $\text{mg}$  интрамускулно, венозно или 1 капсула от 15  $\text{mg}$  орално, на всеки 6 часа в продължение на 48 часа. Обикновено, поддържащата терапия с фолинова киселина (*Calcium folinate*) се започва след 8 до 24 часа от началото на инфузията с метотрексат. При използване на по-ниски дози метотрексат (под  $100 \text{ mg}$ ), може да се окаже достатъчен прием на 1 капсула (15  $\text{mg}$ ) на фолинова киселина (*Calcium folinate*) на всеки 6 часа в продължение на 48-72 часа.

Лечението с метотрексат се класифицира по следния начин:

- *Нискодозирана терапия с метотрексат*  
Еднократна доза под  $100 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност
- *Умеренодозирана терапия с метотрексат*  
Еднократна доза между  $100 \text{ mg/m}^2$  -  $1000 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност
- *Високодозирана терапия с метотрексат*  
Еднократна доза над  $1000 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност

Посочените по-долу режими на дозиране са примерни.

#### Левкемия

*Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат*

- От  $20 \text{ mg/m}^2$  до  $40 \text{ mg/m}^2$  на седмица поддържаща терапия.

*Високодозирана терапия с метотрексат*

- Веднъж седмично дози от  $1500 \text{ mg/m}^2$  интравенозно; при деца, единични дози от  $1000 \text{ mg/m}^2$  до  $5000 \text{ mg/m}^2$  като инфузия

#### Неходжкинов лимфом

*Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат*

- Комбинираната терапия с дози от  $120 \text{ mg/m}^2$  веднъж седмично

*Високодозирана терапия с метотрексат*

- Веднъж седмично дози от  $1500 \text{ mg/m}^2$  до  $4000 \text{ mg/m}^2$  интравенозно; при деца, единични дози от  $300 \text{ mg/m}^2$  до  $5000 \text{ mg/m}^2$  като инфузия

#### Карцином на гърдата

*Нискодозирана и умеренодозирана терапия с метотрексат*

$40 \text{ mg/m}^2$  интравенозно в комбинация с други цитостатици на ден 1-ви и 8-ми.





### Хориокарцином

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

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

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

Лекуващият лекар ще прецени времето, честотата и продължителността на инtrateкалното приложение на метотрексат, като се вземат предвид специфичните протоколи за лечение и индивидуалния случай на всеки отделен пациент.

За всички случаи на инtrateкално или системно приложение на метотрексат, съвместно с лъчетерапия или при пациенти под 3 годишна възраст, е необходима допълнителна преценка от специалист в съответствие със специализираната експертна литература.

### **4.3 Противопоказания**

Метотрексат „Ебеве“ не трябва да се използва в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т.б.1
- изявено нарушение на чернодробната функция
- алкохолизъм,
- тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) за нискодозова терапия с метотрексат ( $< 100 \text{ mg/m}^2$ ) (виж точка 4.2 и точка 4.4),
- умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс под 60 ml/min) за среднодозова и високодозова терапия с метотрексат ( $> 100 \text{ mg/m}^2$ ) (виж точка 4.2 и точка 4.4),
- дисфункции на хемопоетичната система (т.е. след проведено лъчелечение или химиотерапия)
- имунен дефицит,
- тежки и/или съществуващи активни инфекции
- стоматит, язви на гастроинтестиналния тракт
- кърмене (вж. точка 4.6),

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

#### *Токсичност*

Поради възможността за тежки токсични реакции (които могат да доведат до смърт) по време на лечението с метотрексат, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, за да могат симптомите на интоксикация да бъдат открити бързо.

Пациентите трябва да бъдат информирани за възможните ползи и рискове (включително информирани признаци и симптоми на токсичност) по време на лечение с метотрексат. В допълнение, пациентите трябва да бъдат информирани за необходимостта да се консултират незабавно с лекар, ако се появят симптоми на интоксикация, както и за необходимостта от последващо наблюдение за симптоми на интоксикация (включително редовни лабораторни изследвания).





Прекъсване на прилагането на метотрексат не винаги води до пълно изчезване на нежеланите реакции.

Лечението с метотрексат изисква да има възможност за определяне на серумните нива.

Метотрексат се екскретира бавно от **патологично натрупване на течност в телесните кухини** (т.нар. „трети обем“), като асцит или плеврален излив, което води до удължен полуживот на плазмено елиминиране и неочаквана токсичност. Те трябва да се отстранят преди лечението с метотрексат, ако е възможно чрез пункция.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Появата на белези на гастроинтестинална токсичност, обикновено с първоначални прояви на **улцеративен стоматит, диария, хематемеза, черно оцветяване на изпражненията или кръв в изпражненията**, е индикация за прекъсване на лечението поради опасност от развитие на хеморагичен ентерит и смърт вследствие перфорация на червата.

#### *Кръв и лимфна система*

Метотрексат може да потисне **хематопоезата**, като причини анемия, апластична анемия, панцитопения, левкопения, неутропения и/или тромбоцитопения.

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

При лечението на неопластични заболявания, терапията с метотрексат трябва да бъде продължена само ако потенциалните ползи надвишават риска от тежка миелосупресия.

Особено по време на продължително лечение на пациенти в старческа възраст, се съобщава за **мегалобластна анемия**.

При състояния след лечение с лекарствени продукти с кумулативна миелотоксичност, както и **облъчване, включващо костен мозък**, трябва да бъде взето под внимание увреждане на резерва на костния мозък. Това може да доведе до повишена чувствителност на костния мозък към лечението с метотрексат с повишено потискане на хематопоетичната система.

По време на продължително лечение с метотрексат, ако е необходимо, трябва да се извършват биопсии на костен мозък.

В случай на **остра лимфоцитна левкемия**, метотрексат може да причини болка в горната лява част на корема (възпаление на капсулата на слезката, дължаща се на унищожаването на левкемични клетки).

#### *Чернодробна функция*

Поради неговия потенциален **хепатотоксичен ефект**, по време на лечението с метотрексат трябва да се избягва консумацията на алкохол и прием на допълнително хепатотоксични и потенциално хепатотоксични лекарствени продукти.

Метотрексат може да причини остър и хроничен **хепатит**, възможна летална **хепатотоксичност** (фиброза и цироза), като цяло само след продължителна употреба. Често се наблюдава рязко повишаване на чернодробните ензими. Това обикновено е преходно и асимптоматично и не е предпоставка за последваща чернодробна патология.

Метотрексат индуцира **реактивиране на инфекция с хепатит В** или **влошаване на инфекция с хепатит С**, в някои случаи с фатален край. Няколко случая на реактивиране на инфекция с хепатит В са се проявили след прекратяване на лечението с метотрексат. Трябва да се проведат клинични и лабораторни изследвания, за да се оцени клинично съществуващо





чернодробно заболяване при пациенти с предишна инфекция с хепатит В или С. В резултат, лечението с метотрексат може да не е подходящо при някои пациенти.

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

Трябва да се прилага повишено внимание при **пациенти с инсулинозависим диабет**, тъй като по време на терапията с метотрексат в изолирани случаи се развива чернодробна цироза без интермитентно повишаване на трансаминазите.

#### *Бъбречна функция*

Тъй като метотрексат се елиминира главно чрез бъбреците, може да се очаква повишаване на концентрациите при наличието на бъбречно нарушение, което може да доведе до тежки нежелани реакции.

При пациенти с **нарушена бъбречна функция** (напр. пациенти в старческа възраст), лечението с метотрексат трябва да се провежда само с повишено внимание и в ниски дози поради забавено елиминиране на метотрексат при тези пациенти (виж т.4.2). Ако са налице рискови фактори като бъбречно нарушение, вкл. леко бъбречно нарушение, не се препоръчва едновременното прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Лечението с метотрексат може да предизвика нарушение на бъбречната функция с увеличение на някои лабораторни показатели (креатинин, урея, пикочна киселина в серума), които могат да доведат до **остра бъбречна недостатъчност** с олигурия/анурия и повишаване на стойностите на креатинина. Това вероятно се дължи на преципитация на метотрексат и метаболитите му в бъбречните тубули.

Състояния, свързани с **дехидратация** като повръщане, диария, стоматит, могат да доведат до повишаване на токсичността на метотрексат, поради повишени плазмени нива. В тези случаи трябва да се започне поддържащо лечение и употребата на метотрексат трябва да се преустанови до отшумяване на симптомите.

#### *Нервна система*

При пациенти с **предшестваща черепна лъчетерапия** е **съобщавана левкоенцефалопатия** след интравенозно приложение на метотрексат. Хронична левкоенцефалопатия се проявява също при пациенти, получаващи многократно лечение с метотрексат във високи дози с профилактика с калциев фолиат без предшестваща черепна лъчетерапия. Има данни, че едновременното прилагане на черепна лъчетерапия с интратекално приложение на метотрексат повишава честотата на левкоенцефалопатия (вж. също точка 4.8).

Докладвани са случаи на левкоенцефалопатия при пациенти, приемащи перорален 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).

Наблюдавани са случаи на тежки неврологични нежелани реакции, вариращи от главоболие до парализа, кома и епизоди подобни на инсулт особено при юноши и млади възрастни, които приемат метотрексат **интратекално в комбинация с цитарабин** интравенозно.

По време на лечение с високи дози метотрексат е наблюдаван преходен **остър неврологичен синдром**, който може да бъде проявен например като необичайно поведение, фокални сензомоторни симптоми (включително преходна слепота) и необичайни рефлексни реакции. Точната причина е неизвестна.

*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.

#### *Белодробна функция*

Необходимо е специално внимание при пациенти с увредена белодробна функция.

**Белодробни усложнения, плеврален излив, алвеолит или пневмонит** със симптоми като суха кашлица, температура, отпадналост, 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 изход. 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.

Освен това се съобщава за **пулмонална алвеоларна хеморагия**, когато метотрексат се използва за ревматологични и 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.

#### *Кожа и подкожни тъкани*

Поява на тежки, понякога фатални **кожни реакции** като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (синдром на Лайл) са съобщени след еднократно или продължително приложение на метотрексат.

#### *Фоточувствителност*

При някои индивиди, приемащи метотрексат, е наблюдавана фоточувствителност, проявяваща се чрез прекомерна реакция под формата на слънчево изгаряне (виж точка 4.8). Излагането на интензивна слънчева светлина или UV лъчи трябва да се избягва, освен ако не е медицински показано. Пациентите трябва да използват подходяща слънцезащита, за да се предпазят от интензивна слънчева светлина.

Индуцираният от радиация дерматит и слънчево изгаряне могат да се появят отново по време на терапията с метотрексат (реакции на припомняне). Псориактичните лезии могат да се влошат по време на ултравиолетово лъчение и едновременно приложение на метотрексат.

#### *Имунна система*

По време на лечение с метотрексат може да се появи **опортюнистична инфекция**, включително *pneumocystis-jirovecii* пневмония, която може да завърши с летален край. Ако пациентът има белодробни симптоми, трябва да се има предвид вероятността за *pneumocystis-jirovecii* пневмония.

Имайки предвид възможния ефект върху имунната система, метотрексат може да причини **лъжливи резултати при изпитване за ваксини** или изследвания (имунологични процедури за отчитане на имунна реакция). Ваксинации по време на терапия с метотрексат могат да бъдат неефективни.

Поради повишен риск от инфекции не трябва да се прилагат **живи ваксини** по време на терапия с метотрексат.

#### *Неоплазми*





Метотрексат, както и другите 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 намалят тези усложнения.

Случаи на злокачествени лимфомы са съобщавани нечесто при употреба на ниски дози метотрексат. В някои случаи това състояние е отшумяло след спиране на терапията с метотрексат. При възникване на лимфом, първо е необходимо спиране на терапията с метотрексат и само ако лимфомът не отшуми, трябва да бъде предприето подходящо лечение. В едно по-скорошно проучване не е установена повишена честота на възникване на лимфомы по време на лечение с метотрексат.

Проучва се прилагането на схеми с високи дози за лечение на неоплазмени заболявания извън одобрените показания, но терапевтичната полза не е доказана.

*Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан*

Лъчелечение по време на лечение с метотрексат може да повиши риска от некроза на меките тъкани или костите.

*Добавка на фолиева киселина*

Състояния на **фолатен дефицит** могат да повишат токсичността на метотрексат (виж т.4.5).

Препоръчителни проследяващи изследвания и мерки за безопасност

Следните изследвания и мерки за безопасност са препоръчителни (особено при лечение с метотрексат във висока доза):

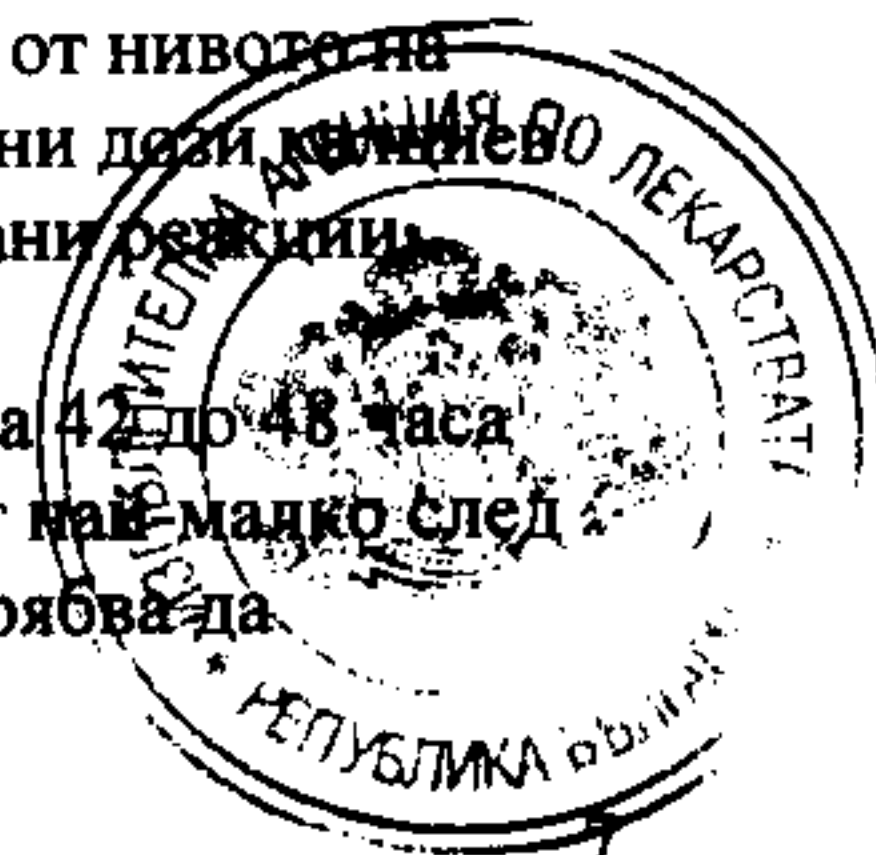
- **Изследвания преди лечението:** пълна кръвна картина с диференциално броене на кръвни клетки, левкоцити и тромбоцити, чернодробни ензими (АЛАТ [ГПТ]), АСАТ [ГОТ], АФ), билирубин, серумен албумин, бъбречни функционални тестове (ако е необходимо с креатининов клирънс), серологично изследване за хепатит (А, В, С), ако е необходимо трябва да се изключи туберкулоза, както и рентген на гръден кош. Белодробни функционални изследвания могат да са полезни, ако се подозира белодробно заболяване (напр. интерстициална пневмония) или ако съществуват съответни референтни стойности от първото изследване.
- **Редовно проследяване на серумните нива на метотрексат** в зависимост от дозата или използвания протокол за лечение, особено по време на и след лечение с метотрексат във висока доза (вж. също точка 4.9). По този начин може значително да бъде намалена токсичността и възможната смъртност при лечение с метотрексат.

Пациенти, страдащи от плеврален излив, асцит, оклузия на стомашно-чревния тракт, предшестващо лечение с цисплатин, дехидратация, понижено рН на урината или увредена бъбречна функция са особено рискови за развитие на повишени нива на метотрексат или понижаване на нивата на метотрексат със закъснение; като тези пациенти трябва да се наблюдават особено внимателно.

Някои пациенти също могат да имат забавена екскреция на метотрексат дори и без изброените видими причини. Важно е тези пациенти да се идентифицират в рамките на 48 часа след лечението, тъй като в противен случай токсичността на метотрексат може да бъде необратима.

**Протективна терапия с калциев фолинат (профилактика)** трябва да се провежда след лечение с метотрексат от доза от 100 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност. В зависимост от нивото на дозата метотрексат и продължителността на инфузията, са необходими различни дози калциев фолинат за защита на нормалния обмен на тъканите от тежки токсични нежелани реакции.

Подходяща профилактика с калциев фолинат трябва да се започне в рамките на 42 до 48 часа след лечението с метотрексат. Нивата на метотрексат трябва да се проследяват най-малко след 24, 48 и 72 часа и ако е необходимо след това, за да се определи колко дълго трябва да продължи профилактиката с калциев фолинат.





По време на лечение с метотрексат, **броят на кръвните клетки, включително броят на тромбоцитите и левкоцитите, трябва да се проследява постоянно** (ежедневно до веднъж седмично).

Преди комбинирано лечение, включващо метотрексат във високи дози, броят на левкоцитите и тромбоцитите трябва да бъде над минималните стойности, посочени в съответния протокол за лечение (левкоцити - 1 000 до 1 500/ $\mu$ l, тромбоцити - 50 000 до 100 000/ $\mu$ l).

Надирът на циркулиращите левкоцити, неутрофили и тромбоцити обикновено възниква между 5 и 13 дни след венозно приложение на метотрексат (като възстановяването е между 14 и 28 дни). Левкоцитите и неутрофилите могат понякога да покажат два спада, първи между 4 -7 дни и втори надир след 12 - 21 дни, последвани от възстановяване.

**Чернодробни и бъбречни функционални изследвания, както и анализ на урина** трябва да се провеждат на редовни интервали.

#### Изследване на чернодробната функция

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

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

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

Не трябва да се предписват допълнителни хепатотоксични лекарствени продукти по време на лечението с метотрексат, освен ако не е крайно необходимо. Трябва да се избягва консумацията на алкохол (виж т.4.3 и 4.5). Необходимо е да се провежда стриктно проследяване на чернодробните ензими при пациенти, които приемат едновременно други хепатотоксични лекарствени продукти.

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

Препоръчва се **проследяване на креатинин, урея и електролити на 2-ия и 3-ия ден, особено по време на лечение с метотрексат във висока доза, за да се диагностицира рано предстоящо нарушение на екскрецията на метотрексат.**

Ако има данни за **увреждане на бъбречната функция** (напр. сериозни странични ефекти от провеждано лечение с метотрексат или уринарна обструкция), трябва да се определи креатининовия клирънс. Лечение с метотрексат във висока доза (доза метотрексат > 100 mg/m<sup>2</sup>)





трябва да се провежда само ако стойностите на креатинин (креатининов клирънс  $>80$  ml/min) са в стандартните граници (виж т.4.2 и 4.3).

Ако стойностите на креатинин са повишени, дозата трябва да се понижи. При креатининов клирънс под 60 ml/min не трябва да се назначава лечение с метотрексат в умерени или високи дози (дози метотрексат  $> 100$  mg/m<sup>2</sup>) (виж т.4.2 и 4.3). Лечение с метотрексат не трябва да се инициира при рН на урината под 7,0. Алкализизирането на урината (стойности над или равни на 6.8) трябва да се проверява чрез повтарящ се рН мониторинг поне в първите 24 часа след започването на приложението на метотрексат.

При стойности на серумен креатинин над 2 mg/dl и креатининов клирънс под 30 ml/min не трябва да се провежда лечение с ниски дози метотрексат. В случай на бъбречно увреждане или гранична бъбречна функция (напр. старческа възраст) проследяването трябва да бъде по-често. Това се отнася особено, ако допълнително се дават лекарства, нарушаващи екскрецията на метотрексат, причиняващи нефротоксичност (напр. нестероидни противовевматойдни средства) или да доведат до хематопоеични нарушения.

**Отделянето на урина и рН стойностите на урината** трябва да бъдат също проследявани по време на инфузия на метотрексат. За да се намали бъбречната токсичност и за профилактика на бъбречна недостатъчност, абсолютно необходимо е **достатъчно интравенозно вливане на течности и алкализизиране на урината (рН  $\geq 7$ )** при лечение с метотрексат във висока доза.

**Устната кухина и фаринкса** трябва да се преглеждат ежедневно за лигавични промени.

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

**По-чести изследвания** могат да бъдат 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 противовевматични средства).

#### **Употреба при деца и юноши**

Необходимо е особено внимание при употреба на метотрексат при деца. Лечението трябва да се провежда по протоколи за лечение, разработени специално за деца.

При педиатрични пациенти с остра лимфоцитна левкемия (ALL) може да се появи тежка невротоксичност след лечение с интравенозно приложение на метотрексат ( $1$  g/m<sup>2</sup> телесна повърхност), която често се проявява като общ или частичен епилептичен гърч.

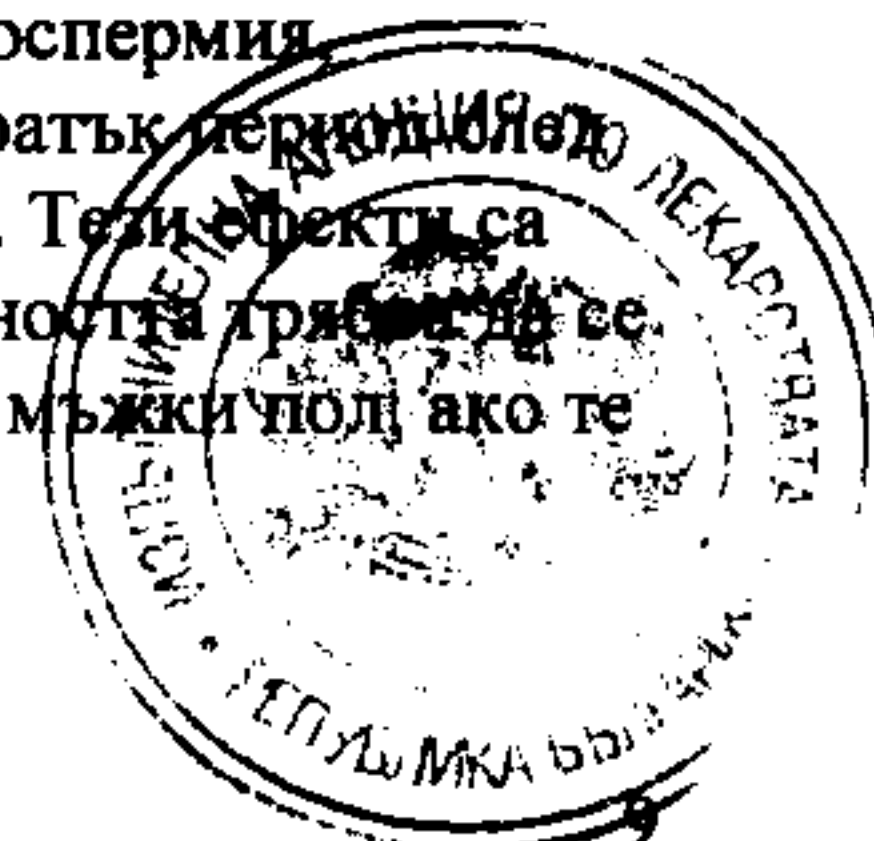
При симптоматични пациенти са наблюдавани левкоенцефалопатия и/или микроангиопатични калцификати при диагностични образни изследвания.

#### **Употреба при пациенти в старческа възраст**

Необходимо е също особено внимание при употреба на метотрексат в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат изследвани на кратки интервали за ранни признаци на токсичност. Виж също точка 4.2.

#### **Фертилитет**

Докладвано е, че метотрексат предизвиква нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални нарушения и аменорея при хората по време на лечението и за кратък период след това, като засяга сперматогенезата и овогенезата по време на прилагането му. Тези ефекти са обратими при спиране на лечението. Възможните ефекти върху репродуктивността трябва да се обсъдят преди началото на терапията както с пациентите от женски така и от мъжки пол, ако те са в полово зряла възраст.





Тъй като метотрексат може да бъде генотоксичен, не се препоръчва на мъжете да стават бащи по време на лечението и до 3 месеца след приключване на лечението и се препоръчва криоконсервиране на сперма преди започване на лечението.

#### **Тератогенност – репродуктивен риск**

Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и фетални малформации при хората. Възможните репродуктивни ефекти, загубата на плода и вродените малформации трябва да бъдат обсъдени с пациентите от женски пол, които са в репродуктивна възраст (виж т.4.6). Липсата на бременност трябва да се потвърди преди да се използва метотрексат. Ако се лекуват пациентки в полово зряла възраст, трябва да се използва ефективна контрацепция по време на лечението и поне 6 месеца след това.

*За контрацепция при мъжете, виж т. 4.6.*

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.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Употребата на азотен оксид усилва ефекта на метотрексат върху метаболизма на фолатите, което води до повишена токсичност като тежка, непредвидима миелосупресия и стоматит 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.

**L-аспарагиназата** антагонизира действието на метотрексат по време на едновременното им приложение.

**Холестирамин** може да повиши небъбречното елиминиране на метотрексат чрез прекъсване на enteroхепаталната циркулация.

Едновременното прилагане на **еритроцитни концентрати** и метотрексат изисква специално наблюдение на пациента. Пациенти, получаващи кръвопреливания след инфузия с метотрексат над 24 часа, може да се появи повишена токсичност, дължаща се на удължено време на висока серумна концентрация на метотрексат.

Едновременното приложение на метамизол и метотрексат може да увеличи хематотоксичния ефект на метотрексат, особено при пациенти в старческа възраст. Следователно, едновременното приложение трябва да се избягва.

**Лекарствени продукти, причиняващи фолатен дефицит** (като сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол), по време на едновременно лечение с метотрексат могат да доведат до повишена токсичност на метотрексат.

Поради това е необходимо особено внимание при вече съществуващ дефицит на фолиева киселина.

От друга страна, едновременното приложение на **витаминни продукти** или перорални лекарствени средства, съдържащи **фолиева киселина** или нейни производни, могат да нарушат ефикасността на метотрексат. **Високи дози калциев фолинат** може да понижат ефикасността на метотрексат приложен интратекално.

**Хепатотоксичността** на метотрексат може да бъде повишена при редовна консумация на алкохол или прием на други хепатотоксични лекарствени продукти, напр. **азатиоприн**, **лефлуномид**, **ретиноиди** (напр. етретинат), **сулфасалазин**. Пациенти, които трябва допълнително да приемат хепатотоксични лекарства, трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Да се избягва консумацията на алкохол по време на лечението с метотрексат.





В изолирани случаи едновременната употреба на метотрексат и **кортикостероиди** води до дисеминиран херпес зостер при пациенти с херпес зостер или постхерпетична невралгия.

Едновременната употреба на метотрексат с **лефлуномид** може да повиши риска от панцитопения.

Комбинираната употреба на **меркаптопурин** и метотрексат може да повиши плазмените нива на меркаптопурин, затова може да е необходимо коригиране на дозата по време на едновременно приложение.

**Антиревматични модулиращи заболяването средства и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС)** не трябва да се прилагат преди или по време на лечение с висока доза метотрексат. Едновременното приложение на някои НСПВС и високи дози метотрексат предизвиква повишаване и поддържане на серумните нива на метотрексат, водещо до смъртни случаи поради тежка хематологична (супресия на костния мозък и апластична анемия) и стомашно-чревна токсичност.

В проучване с животни, НСПВС включително салицилова киселина, водят до понижаване на тубуларната секреция на метотрексат, като по този начин се повишава неговата токсичност, дължаща се на повишени серумни нива на метотрексат. Затова НСПВС и ниски дози метотрексат трябва да се използват едновременно само с повишено внимание.

При наличието на рискови фактори, напр. гранична бъбречна функция, едновременна употреба на НСПВС и метотрексат не се препоръчва.

Комбинираната употреба на метотрексат и антиревматични модулиращи заболяването средства (напр. златни соли, пенициламин, хидроксихлорквин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) не е била проучена и не може да се изключи повишена токсичност на метотрексат.

**Перорални антибиотици** като тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбиращи се широкоспектърни антибиотици могат да понижат чревната абсорбция на метотрексат или да повлияят ентерохепаталната циркулация чрез потискане на чревната флора и метаболизма на метотрексат, дължащ се на бактерия.

#### Амоксицилин

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално повишаване на токсичността.

**Пеницилини и сулфонамиди** в отделни случаи могат да понижат бъбречния клирънс на метотрексат, така че след приложение на високи дози метотрексат, както и на ниски дози, може да се появи повишена серумна концентрация на метотрексат едновременно с хематологична и стомашно-чревна токсичност.

Тубуларната секреция в бъбреците се понижава от **ципрофлоксацин** и употребата на метотрексат с този лекарствен продукт трябва да се проследява внимателно.

Понижаване на плазмените нива на **фенитоин** е наблюдавано при пациенти с остра лимфоцитна левкемия по време на начално лечение, състоящо се от лечение с метотрексат във висока доза с профилактика с калциев фолинат, в добавка към преднизон, винкристин и 6-меркаптопурин.

**Пириметамин** или **ко-тримоксазол**, използвани в комбинация с метотрексат, могат да причинят панцитопения, вероятно чрез допълнително инхибиране на редуктазата на дихидрофолиева киселина, дължаща се на тези вещества и метотрексат (за взаимодействие между сулфонамиди и метотрексат, вж. по-горе).





Приложението на **прокарбазин** по време на лечение с висока доза метотрексат повишава риска от увреждане на бъбречната функция.

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 инхибитори на протонната помпа с висока доза метотрексат трябва да се избягва, ако е възможно, като трябва да се внимава при пациенти с бъбречно увреждане.

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

Едновременна употреба на **теофилин** в комбинация с метотрексат може да понижи клирънса на теофилин. Затова е необходимо редовно определяне на плазмените нива на теофилин.

Следните лекарства могат да доведат до увеличена бионаличност на метотрексат (индиректно повишение на дозата) и повишение на токсичността поради **изместване на метотрексат от свързването с плазмените протеини**: производни на амидопирин, пара-аминобензоена киселина, барбитурати, доксорубин, перорални контрацептиви, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилати, сулфонамиди, тетрациклини, транквилизатори, сулфонилурейни производни, пеницилини, пристинамицин и хлорамфеникол. Затова едновременната употреба с метотрексат трябва да бъде внимателно наблюдавана.

Следните лекарствени продукти могат да причинят **понижаване на тубуланата 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.

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

**Живи ваксини** не трябва да се прилагат по време на терапия с метотрексат (виж т.4.4).

При едновременно приложение на **леветирацетам** и метотрексат се съобщава за понижаване на клирънса на метотрексат, което води до повишаване/удължаване на концентрациите на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да бъдат внимателно мониторираны при пациенти, лекувани едновременно с тези два лекарствени продукта.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени**

Жените не трябва да забременяват по време на терапия с метотрексат, а пациентите (както жени, така и мъже) трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с метотрексат.





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 детероден потенциал трябва да бъдат съветвани относно предотвратяване и планиране на бременност.

#### Контрацепция при мъже

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

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

#### Бременност

Метотрексат е противопоказан по време на бременност при неонкологични показания (вж. точка 4.3). Ако настъпи бременност по време на лечение с метотрексат и до шест месеца след преустановяването му, трябва да се направи медицинска консултация относно риска от вредни въздействия върху детето, свързани с лечението, и да се направят ехографски изследвания, за да се потвърди нормалното развитие на плода. При проучвания с животни метотрексат показва репродуктивна токсичност, особено през първия триместър (вж. точка 5.3). Доказано е, че метотрексат има тератогенен ефект при хора; метотрексат не трябва да се използва по време на бременност тъй като има данни, че причинява смърт на плода, спонтанни аборти и/или конгенитални аномалии (например краниофациални, на сърдечносъдовата и централната нервна система и свързани с крайниците).

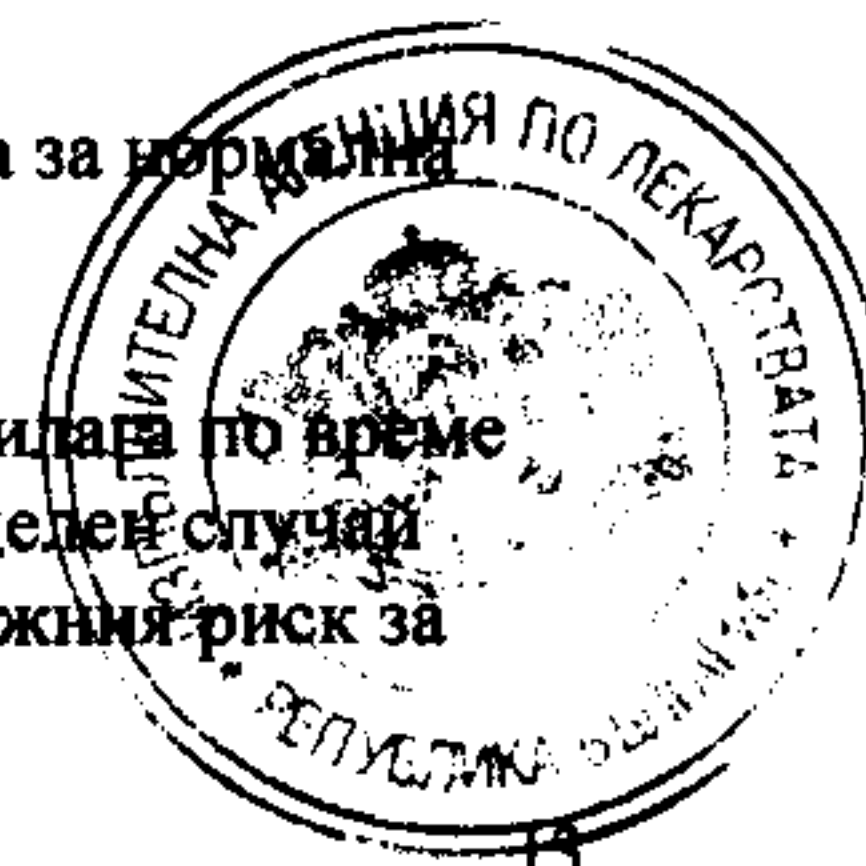
Метотрексат е мощен тератоген при хората, като при него има повишен риск от спонтанен аборт, ограничение на вътрематочния растеж и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност.

- 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/седмично, 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 от медицински екип 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

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

#### 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 метотрексат може да бъде генотоксичен, всички жени, които планират да забременеят, трябва да се обърнат към център за генетични консултации, по възможност преди терапията. Мъжете трябва да потърсят съвет относно възможността за замразяване на сперма преди започване на терапията, тъй като метотрексат може да бъде генотоксичен във високи дози (виж точка 4.4).

### **4.7 Ефекти върху способността за 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 вертиго, като в отделни случаи може да бъде нарушена способността за шофиране и/или работа с машини. Това важи в още по-голяма степен при употребата на алкохол.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Появата и тежестта на нежеланите реакции обикновено зависи от дозата и продължителността на лечение с метотрексат. Дори при ниски дози, по всяко време могат да възникнат тежки нежелани реакции и затова е необходимо внимателно лекарско проследяване на пациентите през кратки интервали. Повечето нежелани реакции са обратими, ако се установят рано. Въпреки това някои тежки нежелани реакции, описани по-долу могат да доведат до внезапна смърт в много редки случаи.

При поява на нежелани реакции, дозата трябва да се намали или терапията да бъде прекратена, в зависимост от тежестта и интензитета и да се вземат съответните мерки (вж. точки 4.9). Терапията с метотрексат може да се поднови само след внимателна преценка на необходимостта от нея и с повишено внимание за повторна поява на токсичност.

Миелосупресията и мукозит обикновено са дозозависими токсични ефекти. Тяхната тежест зависи от дозата, начина на приложение и продължителността на лечение с метотрексат. Мукозитът се появява приблизително 3-7 дни след употребата на метотрексат, а левкопения и тромбоцитопения обикновено се появяват 5-13 дни след употребата на метотрексат. Миелосупресията и мукозитът като цяло са обратими в рамките на 14 дни при пациенти, при които не са увредени механизмите на елиминиране.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са тромбоцитопения, левкопения, главоболие, световъртеж, кашлица, загуба на апетит, диария, стоматит, коремна болка, гадене и повръщане, улцеративен стоматит (особено през първите 24-48 часа след приложението на метотрексат), повишени чернодробни ензими и билирубин, алоpecia, понижен креатининов клирънс и отпадналост.

Улцеративният стоматит обикновено е първият признак на токсичност.

Честотата в таблицата е определена както следва:





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

Допълнителни данни са посочени в таблицата по-долу. При всяка категория в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Могат да се появят следните нежелани реакции:

|                                                | Много чести                 | Чести                                                 | Нечести                                                  | Редки                         | Много редки                                                                                                                                                                               | С неизвестна честота                                                                           |
|------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                   |                             | Херпес зостер                                         | Опортюнистични инфекции (в някои случаи с фатален изход) | Сепсис (вкл. с летален изход) | Херпес симплекс хепатит, криптококоза, хистоплазмоза, цитомегаловирусна инфекция, (вкл. пневмония), дисеминиран херпес симплекс, нокардиоза, пневмония от <i>pneumocystis-jirovecii</i> * | Пневмония, реактивиране на инфекция с хепатит В вирус, влошаване на инфекция с хепатит С вирус |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                      |                             |                                                       |                                                          |                               | Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада                                                                                                                                        |                                                                                                |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система*</b> | Тромбоцитопения, левкопения | Анемия до панцитопения, миелосупресия, агранулоцитоза |                                                          | Мегалобластна анемия          | Апластична анемия, еозинофилия, неутропения. лимфаденопатия (частично обратима), лимфопролиферативни нарушения (частично обратими).                                                       |                                                                                                |
| <b>Нарушения на имунната система</b>           |                             |                                                       | Алергични реакции до анафилактичен шок, имуносупресия    |                               | Хипогамаглобулинемия                                                                                                                                                                      |                                                                                                |





|                                                                                      |                         |                                                |                                                                                                                              |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                          |                         |                                                | Захарен диабет                                                                                                               |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Психични нарушения</b>                                                            |                         |                                                | Депресия                                                                                                                     | Промени в настроението, преходни нарушения на възприятието                                       |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                                 | Главоболie, световъртеж | Сънливост, парестезия/хипоестезия <sup>0</sup> | Хемипареза, обърканост, гърчове (при парентерална употреба), енцефалопатия/левкоенцефалопатия* (при парентерално приложение) | Пареза, говорни нарушения, включително дизартрия и афазия, миелопатия (след лумбално приложение) | Миастения и болка в крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане), необичайни сетивни възприятия на главата (краниален синдром) | Невротоксичност, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повишено налягане на гръбначномозъчната течност<br><br>Интравенозното приложение на метотрексат може също да доведе до енцефалит и остра енцефалопатия, водеща до смърт. |
| <b>Нарушения на очите</b>                                                            |                         | Конюнктивит                                    |                                                                                                                              | Зрителни нарушения (от части тежки), тежка венозна тромбоза на ретината                          | Периорбитален едем, блефарит, слъзотечение и фотофобия, преходна слепота, загуба на зрение                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |                         |                                                | Злокачествени лимфоми*                                                                                                       |                                                                                                  | Синдром на туморен лизис*                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |





|                                                       |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |                                                     |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                |                                                        |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Съдови нарушения</b>                               |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              | Васкулит, алергичен васкулит                        | Хипотония, тромбоемболични прояви (включително артериална и мозъчна тромбоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза). |                                                                                                                                                                                                |                                                        |
| <b>Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения</b> | Кашлица                                                                                                                                                        | Белодробни усложнения, дължащи се на интерстициален алвеолит/пневмония и свързани с тях смъртни случаи (независимо от дозата и продължителността на лечението с метотрексат) | Пулмонарна фиброза, плеврален излив                 | Фарингит, респираторен арест, белодробна емболия                                                                       | Хронична интерстициална белодробна болест, реакции подобни на бронхиална астма с кашлица, диспнея и откриване на патологични изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция | Гръдна болка, хипоксия                                 |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      | Липса на апетит (анорексия), гадене, повръщане, коремна болка, улцеративен стоматит и диария (особено през първите 24-48 часа след прилагането на метотрексат) |                                                                                                                                                                              | Язви и кървене в стомашно-чревния тракт, панкреатит | Ентерит, мелена, гингивит                                                                                              | Хематемеза                                                                                                                                                                                     | Неинфекциозен перитонит, перфорация на червата, глосит |





|                                                                                                 |                                                                                              |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | ат)                                                                                          |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                    |                                                                            |                                                                                                                       |
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b>                                                                | Повишава не на чернодробните ензими (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), алкална фосфатаза и билирубин. |                                                                 | Хепатотоксичност, хепатостеатоза, хронична чернодробна фиброза и цирроза; намаляване на серумния албумин                                                                                                                                                   | Остър хепатит                                                                                                      | Остра чернодробна некроза, чернодробна атрофия, чернодробна недостатъчност |                                                                                                                       |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                                   | Алоpecia                                                                                     | Екзема, еритем, сърбеж, фоточувствителност, улцерации по кожата | Синдром на Стивънс-Джонсън*, токсична епидермална некроза (синдром на Лейл)*, като тежко токсично състояние, херпетиформна кожна ерупция, уртикария, повишена пигментация на кожата, нодулоза, влошено заздравяване на рани, реакции на фоточувствителност | Повишено пигментиране на ноктите, онихолиза, акне, петехии, екхимози, мултиформна еритема, кожни ериматозни обриви | Остра паронихия, фурункулоза, телангиектазия                               | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), дерматит, ексфолиация на кожата/ексфолиативен дерматит |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и заболявания на костите</b> |                                                                                              |                                                                 | Артралгия, миалгия, остеопороза.                                                                                                                                                                                                                           | Стрес фрактура на костите                                                                                          |                                                                            | Остеонекроза, остеонекроза на челюстта (вторично след лимфопролиферативно заболяване)                                 |
| <b>Нарушения</b>                                                                                | Понижен                                                                                      |                                                                 | Нефропа-                                                                                                                                                                                                                                                   | Азотемия,                                                                                                          | Протеинурия,                                                               |                                                                                                                       |





|                                                                                        |                              |  |                                                                                                                                                                     |                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| на<br>бъбреците и<br>пикочните<br>пътища                                               | креатини-<br>нов<br>клирънс  |  | тия,<br>бъбречна<br>недостатъч<br>ност,<br>цистит с<br>язви (с<br>възможна<br>хематурия),<br>болезнена<br>нужда за<br>уриниране,<br>дизурия,<br>олигурия,<br>анурия | хиперурике<br>мия,<br>повишена<br>концентрац<br>ия на урея и<br>креатинин<br>в серума | хематурия                                                                                                                                                             |                                                                                    |
| Общи<br>нарушения<br>и ефекти на<br>мястото на<br>приложение                           | Умора,<br>неразполо<br>жение |  | Фебрилитет                                                                                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                                                                                       | Студени<br>тръпки,<br>некроза в<br>мястото на<br>инжектиране,<br>оток <sup>0</sup> |
| Нарушения<br>на<br>възпроизво-<br>дителната<br>система и<br>гърдата                    |                              |  | Вагинално<br>възпаление<br>и язви                                                                                                                                   | Преходна<br>олигосперм<br>ия,<br>преходни<br>менструал-<br>ни<br>нарушения            | Нарушена<br>овогенеза/сперм<br>атогенеза*,<br>импотентност,<br>безплодие*,<br>липса на<br>либидо,<br>вагинално<br>течение,<br>гинекомастия,<br>нарушения на<br>цикъла | Урогенитална<br>дисфункция                                                         |
| Състояния,<br>свързани с<br>бременност-<br>та, родовия<br>и<br>послеродови<br>я период |                              |  | Фетални<br>малформа-<br>ции                                                                                                                                         | Аборт                                                                                 | Смърт на<br>фетуса                                                                                                                                                    |                                                                                    |

\*За информация относно тежките нежелани реакции, вижте т.4.4.

<sup>0</sup> За продукти, съдържащи метотрексат в ниски дози

#### **Нежелани лекарствени реакции след интратекално приложение на метотрексат**

Възможна е токсичност на централната нервна система след интратекално приложение на метотрексат, която може да се прояви по различни начини:

- Остър химичен арахноидит (възпаление на арахноидната мембрана), което се проявява с главоболие, дорзалгия, схващане на врата и температура
- Субакутна миелопатия, характеризираща се например чрез парапареза/параплегия (включваща едно или повече коренчета на гръбначния нерв)
- Хронична левкоенцефалопатия, която се изразява с объркване, раздразнителност, сомнолентност, атаксия, деменция, гърчове и кома. Тази токсичност на централната нервна система може допълнително да прогресира и да доведе до смърт.





Има данни, че едновременно прилагане на черепна лъчетерапия и интратекално приложение на метотрексат повишава честотата на левкоенцефалопатия. След интратекално приложение на метотрексат трябва да се проследява внимателно за възможни признаци на невротоксичност (менингеално дразнене, преходна или временна парализа, енцефалопатия).

Интратекалното и интравенозното приложение на метотрексат може също да доведе до остър енцефалит и остра енцефалопатия, водещи до смърт.

Има съобщения за пациенти с перивентрикуларен лимфом на централната нервна система, които развиват мозъчна херния след интратекално лечение с метотрексат.

#### **Нежелани реакции при интрамускулно приложение на метотрексат**

След интрамускулно приложение на метотрексат могат да настъпят локални нежелани реакции в мястото на приложение (усещане за парене) или увреждания (формиране на абсцес, разрушаване на мастната тъкан).

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

### **Симптоми на предозиране**

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. Съобщенията за перорално предозиране са за приета по невнимание седмична доза като дневна (като обща доза или разделена на няколко еднократни дози).

Симптомите след перорално предозиране или интравенозно предозиране, 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 предозиране. В тези случаи са били съобщени също сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

След интратекално предозиране 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 предозиране е съобщавано за фатален край, във връзка с образуване на мозъчна херния с повишено вътречерепно налягане и остра токсична енцефалопатия.

### **Терапевтични мерки в случай на предозиране**

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

#### **а) Предотвратяване**

При доза метотрексат от 100 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност лечението трябва да бъде последвано от приложение на калциев фолинат. За дозировка и продължителност на употреба на калциев фолинат като антидот - направете справка със съответната специализирана литература.

#### **б) Лечение**





Лечение на симптоми на интоксикация при лечение с ниски дози метотрексат (еднократна доза  $< 100 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност), която може да се дължи на дефицит на тетраhydroфолиева киселина: интравенозно или интрамускулно приложение веднага на 6-12 mg калциев фолинат, последвано от прилагане няколко пъти (най-малко 4) на същата доза през интервали от 3 до 6 часа.

За информация относно интензивни спасителни мерки с калциев фолинат при забавена екскреция на метотрексат по време на лечение с метотрексат в средно висока и висока доза – направете справка със съответната специализирана литература.

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 предозиране, може да се наложи хидратиране и уринарна алкализация, за да се предотврати преципитацията на метотрексат и/или неговите метаболити в бъбречните тубули.

Ако интоксикацията е причинена от значително забавена елиминация (серумни нива на метотрексат), напр. в резултат на бъбречна недостатъчност, може да се обмисли хемодиализа и/или кръвопреливане. Ефективен клирънс на метотрексат е постигнат чрез остра хемодиализа с използване на диализатор с висока пропускливост. Стандартната хемодиализа и перитонеалната диализа не са показали, че подобряват елиминирането на метотрексат.

При инцидентното интратекално предозиране може да са необходими системни контрамерки: **Високо системно – не интратекално!** – приложение на калциев фолинат, алкална диуреза, остър дренаж на ликвор и вентрикулолумбална перфузия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

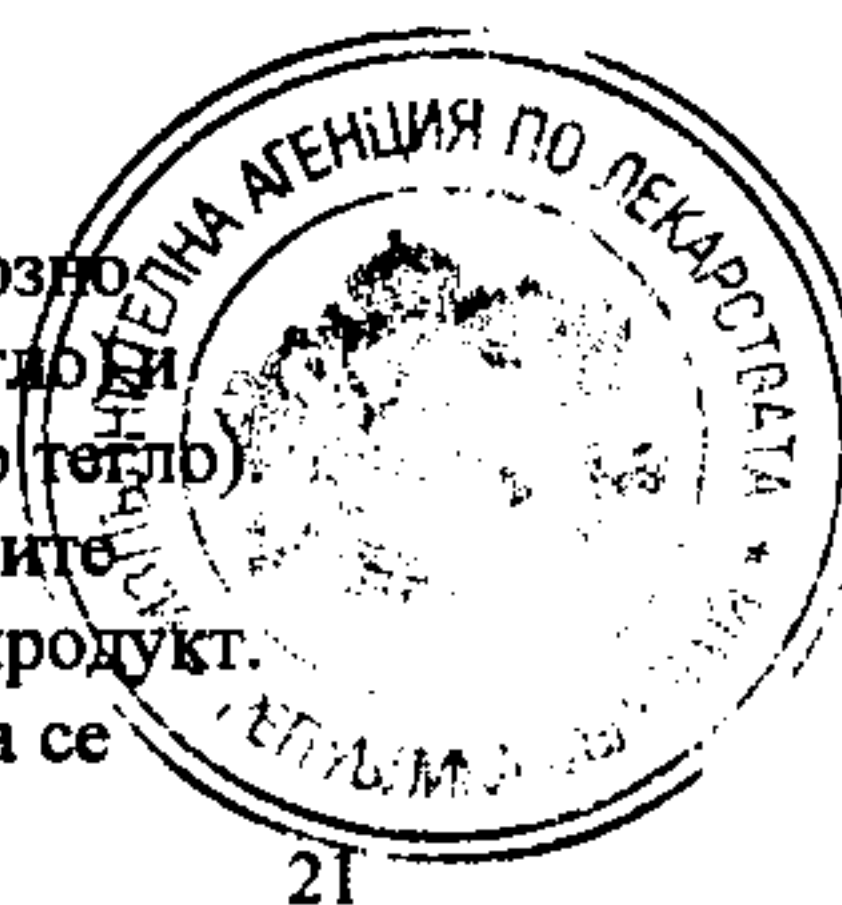
АТС код: L 01 BA 01

Механизъм на действие

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

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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





достигнат ефективни вътреклетъчни концентрации, става пасивната дифузия. Около 50% от метотрексат в серума е свързан с плазмените протеини.

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

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

Метотрексат се метаболизира предимно до три основни съединения:

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

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

При пациенти с псориазис или ревматоиден артрит, или при антинеопластична терапия, провеждана с ниски дози (по-малко от 30 mg/m<sup>2</sup>), е установен терминален полуживот на метотрексат от 3 до 10 часа. При пациенти, третирани с високи дози, терминалният полуживот на лекарствения продукт е от 8 до 15 часа. Основния път на елиминиране е през бъбреците и той зависи от дозата и начина на приложение. При интравенозно приложение, от 80 до 90% от приложеното количество се излъчват в непроменен вид чрез урината в рамките на 24 часа. Съществува и ограничена екскреция чрез жлъчката, която съставлява около 10% и по-малко от приложената доза. Предполага се ентерохептална рециркулация на метотрексат.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Основните принципи на действие на метотрексат са сходни при всички проучени бозайници, включително и при хора, като главен обект на действие на продукта са бързо пролифериращи тъкани.

Репродуктивната токсичност: при някои животински видове е установено, че метотрексат може да предизвика тератогенни и ембриолетални ефекти при прилагане на нетоксични за майката дози.

Установено е, че метотрексат не притежава канцерогенен потенциал.

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ





## **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид,  
Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

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

## **6.3 Срок на годност**

24 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °C. Да се съхранява в плътно затворена опаковка. Да се пази от светлина.

## **6.5 Данни за 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 са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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 са стабилни в продължение на 24 часа след разтваряне със следните разтвори за венозно приложение: 0,9% натриев хлорид; глюкоза.

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

Работа с цитотоксични средства: с цитотоксични лекарствени 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 продукта върху кожата и очите.

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





Бременни не трябва да боравят с цитотоксични лекарствени продукти.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per.No: 20000159

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

Дата на първо разрешаване: 05.06.2000  
Дата на последно подновяване: 29.11.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2024

