

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

Метотрексат Ебеве 5 mg таблетки
Methotrexat Ebewe 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за перорално приложение.
Метотрексат Ебеве са бледо жълти таблетки, с жълти до червени напръскани точки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Важно предупреждение при приложение на Метотрексат Ебеве (метотрексат):
За лечение на ревматоиден артрит и псориазис Метотрексат Ебеве (метотрексат) трябва да се използва само веднъж седмично. Грешки при дозирането при употребата на Метотрексат Ебеве (метотрексат) могат да доведат до сериозни нежелани реакции, включително и смърт. Моля, прочетете тази точка от Кратката характеристика на продукта много внимателно.

Метотрексат трябва да се предписва само от лекари с опит в използването му и пълно разбиране на рисковете от терапията с метотрексат.

Предписващият лекар трябва да гарантира, че пациентите или лицата, които се грижат за тях, ще могат да спазват режима на прилагане веднъж седмично.

При показания, различни от онкологични заболявания

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

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



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

Псориазис:

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж в седмицата като еднократна доза.

Планираната седмична доза може и да бъде приложена в три отделни дози в рамките на 24 часа (през 12 часови интервали; например: 5 mg сутрин и 2,5 mg вечер).

Ревматоиден артрит:

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg веднъж в седмицата като еднократна доза.

Дозата да се прилага в един фиксиран ден от седмицата, като може да бъде разпределена в две до три дози в рамките на 24 часа (през 12 часови интервали; например: 5 mg сутрин и 2,5 mg вечер).

Ако до 6-8 седмици не се установи отговор към лечението и при пациента липсват симптоми на токсичност, началната доза може постепенно да се увеличава с 2,5 mg на седмица.

Обикновено оптималната доза е между 7,5 mg и 15 mg. Не трябва да се превишава седмична доза от 20 mg. Дози, надвишаващи 20 mg/седмично се свързват със значително увеличаване на токсичността на продукта, особено потискане на костния мозък. Отговор на лечението трябва да се очаква приблизително след 6 седмици, като подобрение в състоянието на пациента настъпва след още 12 седмици или повече. Ако след 8 седмици прилагане на максималната доза не се установява ефект, лечението с метотрексат трябва да се преустанови. При постигане на желания терапевтичен резултат, дозата трябва да се намали постепенно до възможно най-ниската ефективна поддържаща доза.

Оптималната продължителност на лечението за сега не е установена, но според наличните данни първоначално постигнатият ефект може да бъде поддържан най-малко 2 години, ако се продължи приема на поддържащата доза.

След спиране на лечението, симптомите могат да се възстановят в рамките на 3-6 седмици.

Цитостатик:

Метотрексат трябва да се прилага само от специалист онколог. Дозировките и начина на приложение могат да са много различни. Перорално метотрексат може да се прилага в дози до 30 mg/m². По-високи дози трябва да бъдат прилагани парентерално.

Забележка:

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

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция. Дозата трябва да се коригира както е посочено:

Креатининов клирънс (ml/min)

>50: 100% от дозата

20-50: 50% от дозата

<20: Метотрексат не трябва да се прилага

Пациенти с чернодробно увреждане

Метотрексат трябва да се прилага с особено голямо внимание (ако изобщо се прилага) при пациенти с настоящо или предхождащо тежко чернодробно заболяване, особено свързано с алкохол. Ако стойностите на билирубин са над 5 mg/dl (85,5 µmol/l), приложението на метотрексат е противопоказано (виж т. 4.3).

4.3 Противопоказания



Метотрексат не трябва да се използва при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т.6.1
- тежки и/или обострени хронични инфекции
- стоматит, язви в гастроинтестиналния тракт
- тежко нарушение на чернодробната функция
- тежка бъбречна недостатъчност (кратининов клирънс по-малко от 30 ml/min) за ниско дозова терапия с метотрексат ($<100 \text{ mg/m}^2$) (виж т. 4.2)
- нарушения на хемопоетичната функция (напр. след предшестващо лъчелечение или химиотерапия)
- имунен дефицит
- повишена употреба на алкохол, алкохол-индуцирано или друго хронично чернодробно заболяване
- бременност и кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За показания, различни от онкологично заболяване

- Лекуващият лекар трябва да определи в рецептата един ден от седмицата за прием на дозата.
- Предписващият лекар трябва да е сигурен, че пациентите разбират, че метотрексат трябва да се приема веднъж седмично.
- Съобщавани са смъртни случаи поради токсичност при неправилен прием на предписаната доза веднъж на ден вместо веднъж на седмица при лечение на туморни заболявания и псориазис, особено при пациенти в старческа възраст.
- Пациентите трябва да бъдат информирани за важността да спазват стриктно еднократния седмичен прием на продукта и че неправилната ежедневна употреба на препоръчителната доза води до фатално отравяне (виж т.4.2. и 4.9).

Метотрексат трябва да бъде предписван единствено от лекари с достатъчно опит в лечението с метотрексат.

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

Токсичност

Псориазис

Поради възможността за възникване на тежки реакции на токсичност (потенциално с фатален край), особено при средно високи и високи дози, метотрексат трябва да се прилага само при пациенти с животозастрашаващо туморно заболяване или тежка, персистираща и инвалидизираща форма на псориазис, които не се повлияват достатъчно от друго лечение.

Пациентите, приемащи лечение с метотрексат трябва да бъдат стриктно проследявани, за да може евентуални признаци на ефекти или тежки нежелани реакции, свързани с токсичност (включително и фатални) да бъдат забелязани и оценени възможно най-скоро.

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

Прекратяване на лечението с метотрексат не винаги води до пълно отшумяване на нежеланите реакции.

При лечение с метотрексат е необходимо да могат да бъдат определяни серумните концентрации на метотрексат.



Метотрексат се екскретира бавно от патологично задържани течности в телесните кухини (т. нар. „трето пространство“), като плеврален излив или асцит, което води до удължен плазмен елиминационен полуживот и неочаквана токсичност. Преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки за евакуация на изливите, по възможност чрез пункция.

Хематопоетична система

Метотрексат може да потисне хематопоезата, като причини анемия, апластична анемия, панцитопения, левкопения, неутропения и/или тромбоцитопения. Първите признаци на животозастрашаващи състояния могат да бъдат: фебрилитет, възпаление на гърлото, улцерации на устната лигавица, грипоподобни оплаквания, тежка умора, епистаксис и дерматорагия.

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

Има съобщения за мегалобластна анемия по-специално след продължително лечение при пациенти в старческа възраст.

След терапия с лекарствени продукти с кумулативна миелотоксичност, както и след облъчване, засягащо костния мозък, следва да се има предвид намаляване на костно-мозъчните резерви. Това може да предизвика повишена чувствителност на костния мозък към лечението с метотрексат и увеличено потискане на хематопоетичната система.

При продължително лечение с метотрексат, трябва да се вземат костно-мозъчни биопсии, ако е необходимо.

В случай на остра лимфатична левкемия метотрексат може да предизвика болка в левия епигастриум (възпаление на капсулата на слезката поради разрушаване на левкемични клетки).

Чернодробна функция

Поради потенциално токсичния ефект върху черния дроб, по време на лечението с метотрексат не трябва да се приемат други лекарствени продукти с действителен или потенциален хепатотоксичен ефект, освен ако не е крайно необходимо и трябва да се избягва консумацията на алкохол.

Метотрексат може да е свързан с потенциален риск от развитие на остър хепатит и хронична, потенциално фатална хепатотоксичност (фиброза и цироза), които се наблюдават обикновено само при продължителна употреба. Резки повишения на чернодробните ензими са наблюдавани често. Обикновено те са временни и безсимптомни, и не са признаци за съпътстващо чернодробно заболяване.

По принцип хронична токсичност възниква при продължително лечение (обикновено 2 години или повече) и след обща кумулативна доза над 1,5 g. В проучвания при пациенти с псориазис е установено, че хепатотоксичността е свързана с общата кумулативна доза и като цяло се повишава при злоупотреба с алкохол, затлъстяване, диабет и напреднала възраст. Чернодробни биопсии, взети след продължително лечение, в чести случаи са показали хистологични промени, в това число фиброза и цироза.

Метотрексат предизвиква реактивиране на инфекции с хепатит В и обостряне на инфекция с хепатит С, които в някои случаи са завършили със смърт. Някои случаи на реактивиране на хепатит В са възникнали след прекратяване на лечение с метотрексат. Необходимо е провеждане на клинични изследвания и лабораторни тестове за оценка на съществуващото чернодробно заболяване при пациенти с анамнеза за инфекция с хепатит В или С. В зависимост от резултатите на тези изследвания лечението с метотрексат може да се окаже неподходящо при някои пациенти.

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



Необходимо е повишено внимание при съпровождат инсулино-зависим захарен диабет, тъй като са възниквали отделни случаи на чернодробна цироза без интермитентно повишение на трансаминазите при лечение с метотрексат.

Бъбречна функция

Тъй като метотрексат се екскретира главно през бъбреците, очакват се повишени, дълготрайни серумни концентрации при пациенти с нарушена бъбречна функция, които могат да доведат до тежки нежелани реакции.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, 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 има рискови фактори, като бъбречна дисфункция, включително умерено бъбречно нарушение, едновременната употреба с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) не се препоръчва.

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.

Стомашино-чревни нарушения

Ако се проявят състояния като улцерозен стоматит или диария, хематемезис, черно оцветяване на фекалиите, или кръв в изпражненията, лечението с метотрексат трябва да се преустанови тъй като в противен случай могат да настъпят хеморагичен ентерит и смърт поради перфорация на червата.

Имунна система

Имайки предвид възможния ефект върху имунната система, метотрексат може да причини лъжливи резултати след ваксиниране или да повлияе върху резултатите от имунологични изследвания (за отчитане на имунна реакция). Ваксинирането по време на лечение с метотрексат може да бъде неефективно.

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

Белодробна функция

Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена белодробна функция.

Белодробните усложнения, плеврален излив, алвеолит или пневмонит със симптоми, като суха кашлица, фебрилитет, отпадналост, кашлица, болка в гърдите, диспнея, хипоксемия и гръдни инфилтрати, установени при рентгенография на гръдния кош или неспецифична пневмония, на фона на лечение с метотрексат, могат да бъдат индикатори за потенциално сериозно увреждане с възможен фатален изход. При белодробна биопсия са открити различни находки (напр. интерстициален оток, мононуклеарни инфилтрати или не-некротизиращи грануломи). При съмнения за такива усложнения, лечението с метотрексат трябва да бъде прекъснато незабавно и да се направи подробно изследване за изключване на инфекции и тумори. Белодробно заболяване, индуцирано от метотрексат може да възникне по всяко време на лечението на остро състояние, не винаги е напълно обратимо и е съобщавано при прием на ниски дози от 5 mg седмично.



Освен това, съобщавани са случаи на белодробна алвеоларна хеморагия при лечение с метотрексат на ревматологични и свързани състояния. Тези състояния могат да са придружени също от васкулит и други съпътстващи заболявания. Трябва да се има предвид навременно провеждане на изследвания, когато се подозира алвеоларна хеморагия, за потвърждаване на диагнозата.

Потенциално фатални опортюнистични инфекции, в т.ч. пневмония, предизвикана от *Pneumocystis-jirovecii*, могат да възникнат по време на лечение с метотрексат. При пациенти с белодробни симптоми следва да се има предвид възможността за такава пневмония.

Кожна и подкожни тъкани

Тежки (понякога фатални) кожни реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (синдром на Лайл), понякога с фатален край, са съобщавани след еднократно или продължително приложение на метотрексат.

Кожна токсичност

При лечение с метотрексат се съобщава за епидермална некроза, придружена предимно от левкопения, тромбоцитопения и лезии на лигавицата (вж. точка 4.8). Тази кожна реакция може клинично да наподобява синдрома на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежките кожни нежелани реакции и трябва незабавно да се консултират със своя лекар, ако забележат каквито и да било показателни признаци или симптоми. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, метотрексат трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение. Описана е интервенция с фолинова киселина при епидермална некроза. Приемът на метотрексат не трябва да се възобновява, освен ако SJS и TEN не са изключени.

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.

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

Неоплазми

Случаи на злокачествени лимфоми 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 лимфоми по време на лечение с метотрексат.

Подобно на другите цитотоксични лекарствени продукти, метотрексат може да предизвика синдром на туморен лизис при пациенти с бързо нарастващи тумори. С подходящи поддържащи и медикаментозни мерки може да се предотврати или облекчи това усложнение.

Нервна система

Интравенозното приложение на метотрексат може да доведе до остър енцефалит и остра, фатална енцефалопатия. Хронична левкоенцефалопатия е наблюдавана при пациенти, приемащи многократни високи дози от метотрексат в комбинация с калциев фолинат като протективна терапия без предходно краниално облъчване. Съобщавани са случаи на левкоенцефалопатия при пациенти, приемащи перорално метотрексат.



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.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения

Лъчелечение по време на употреба на метотрексат може да повиши риска от некроза на меките тъкани или костна некроза.

Фолиева киселина

Състояния на фолатна недостатъчност може да повишат токсичността на метотрексат (виж т. 4.5).

Употребата на фолиева киселина или фолинова киселина може да намали токсичността на метотрексат (стомашно-чревни симптоми, стоматит, алоpecia и повишение на чернодробните ензими).

Преди да приемете добавки с фолиева киселина се препоръчва да проверите нивата на витамин В₁₂, тъй като приемът на фолати може да замаскира състояние на дефицит на вит. В₁₂, особено при възрастни пациенти над 50 години.

Препоръчителни проследяващи изследвания и мерки за безопасност

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението с метотрексат, което включва адекватна хидратация, алкализация на урината, измерване на серумните нива на метотрексат и на бъбречната функция, за да може бързо да се установят симптомите на интоксикация.

Следните изследвания трябва да бъдат проведени преди започване на лечението:

- ПКК с диференциално броене, левкоцити и тромбоцити
- Чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, АФ)
- Билирубин
- Серумен албумин
- Рентгенография на гръден кош
- Изследване на бъбречната функция (креатининов клирънс, ако е необходимо)
- Серумни проби за хепатит (А,В,С)
- При необходимост да се изключи туберкулоза
- При необходимост функционално изследване на белодробната функция
- При необходимост рентгенография на гръден кош

При съмнение за белодробно заболяване (напр. интерстициална пневмония) може да са от полза белодробни функционални тестове или при наличие на съответните референтни стойности от първото изследване.

Необходимо е редовно проследяване на серумните концентрации на метотрексат, в зависимост от използваната доза или протокол на лечение, особено по време или след терапия с висока доза от метотрексат (вж. също точка 4.9). Чрез адаптиране на дозата на метотрексат и прилагане на подходящи оздравителни мерки могат да бъдат намалени значително степента на токсичност и евентуална смъртност при лечение с метотрексат.

Пациентите с плеврален излив, асцити, стомашно-чревна оклузия, предходно лечение с цисплатина, дехидратация, понижено рН на урината или увредена бъбречна функция са изложени на риск от повишаване или забавено понижаване на концентрациите на метотрексат поради което трябва да бъдат стриктно наблюдавани. При някои пациенти е възможно да бъде забавено елиминирането на метотрексат дори без посочените видими причини.



пациенти е важно състоянието им да бъде установено в рамките на 48 часа след терапията, тъй като в противен случай токсичността може да бъде необратима.

По време на лечението с метотрексат кръвната картина, включително тромбоцити и левкоцити, трябва да бъде редовно проследявана (от ежедневно до веднъж седмично).

Преди започване на комбинирано лечение, включващо висока доза от метотрексат, броят на левкоцитите и тромбоцитите трябва да е над минималните стойности според съответните протоколи за лечение (левкоцити – 1 000 -1 500 / μ l, тромбоцити – 50 000 до 100 000 / μ 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 неутрофилиите могат понякога да покажат два спада, първи между 4-7 дни и втори надир след 12-21 дни, последвани от възстановяване.

На редовни интервали от време трябва да се провеждат изследвания на чернодробната и бъбречната функция, както и анализ на урина.

Препоръчва се мониториране на креатинина, уреята и електролитите на втория и третия ден, особено при терапия с висока доза метотрексат, за да се установи евентуално нарушение на елиминирането на метотрексат в ранен етап.

При данни за бъбречно увреждане (напр. задълбочени нежелани реакции към предходно лечение с метотрексат или обструкция на пикочните пътища) е необходимо определяне на креатининовия клирънс.

При увеличени стойности на креатинина дозата трябва да бъде понижена, а при стойности от $> 2 \text{ mg/dl}$ и креатининов клирънс под 30 ml/min лечение с метотрексат не трябва да бъде започвано (виж т.4.2 и т.4.3). В случай на показатели на бъбречната функция с гранични стойности (напр. в старческа възраст), мониторирането трябва да е по-често. Това се отнася най-вече когато се прилага едновременно друг лекарствен продукт, който може да засегне елиминирането на метотрексат, причинявайки нефротоксичност (напр. нестероидни антиревматични средства) или които могат потенциално да доведат до нарушения в кръвотворната функция.

По-специално, стриктно проследяване на пациентите е необходимо при предходна интензивна лъчетерапия, понижен общ статус, както и много млада или напреднала възраст.

По време на терапията

През първите две седмици – веднъж седмично, последвано от веднъж на две седмици през следващия месец, след което, в зависимост от нивото на левкоцитите и стабилността на пациента, около веднъж месечно. По-чести изследвания може да са необходими в началната фаза на лечението, при промяна на дозата или в случаи на повишен риск от покачване на нивото на метотрексат в кръвта (напр. дехидратация, нарушена бъбречна функция, допълнителни или повишени дози на съпътстващи лекарства, като нестероидни антиревматични средства).

1. Устната кухина и фаринксът трябва да бъдат преглеждани ежедневно за наличие на промени по лигавицата.
2. ПКК с диференциално броене и тромбоцити:
Употребата на метотрексат трябва да бъде спряна веднага, ако има значително намален брой на кръвните клетки.

3. Чернодробни функционални изследвания:

Не трябва да се започва лечение или то трябва да бъде преустановено, ако са налични стойности над 100 U/L, или значителни отклонения в показателите на чернодробната функция, други нежелателни ефекти или 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.

4. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез бъбречни функционални тестове и изследване на урината:

Ако серумния креатинин е повишен, дозата трябва да бъде намалена. При стойности на серумен креатинин над 2 mg/dl или креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min, не трябва да се извършва лечение с метотрексат (виж т.4.2 и 4.3).

В случай на гранична бъбречна функция (напр. старческа възраст), мониторирането трябва да бъде по-често (внимателно). Това се отнася специално, ако се прилагат и други лекарствени средства, които затрудняват отделянето на метотрексат, причиняват нефротоксичност (напр. нестероидни противовъзпалителни средства) или могат да доведат до хемопоеични нарушения.

5. Оценка на дихателната система:

Да се разпита пациента за възможна белодробна дисфункция, ако е необходимо и белодробно функционално тестване. Могат да възникнат остри или хронични интерстициални пневмонити, често свързани с еозинофилия, водещи дори до смърт. Симптомите обичайно включват диспнея, кашлица (особено непродуктивна), гръдна болка и температура, за които пациента трябва да бъде проследяван на всяка последваща визита. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от пневмонит и да потърсят лекаря си незабавно в случай, че развият постоянна кашлица или диспнея.

По-чести прегледи може да са необходими:

- По време на началната фаза на лечението
- При промяна на дозата
- По време на епизоди с повишен риск от покачване на нивата на метотрексат в кръта (напр. дехидратация, нарушена бъбречна функция, допълнителни лекарства, които повишават нивата на метотрексат, повишаване на дозата им, при едновременно приложение, като НСПВС)



Старческа възраст

Повишено внимание е необходимо също при пациентите в старческа възраст. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани на чести интервали за ранни признаци на токсичност.

Дозата на метотрексат трябва да бъде адаптирана спрямо понижението на чернодробната и бъбречната функция поради напредналата възраст (виж т.4.2). Клиничната фармакология на метотрексат при пациенти в старческа възраст не е напълно проучена. Изготвени са частично изменени протоколи за лечение, напр. за лечение на АЛЛ, при пациенти в напреднала възраст (над 55 години).

Фертилитет и репродуктивност

Фертилитет

Метотрексат може да предизвика увреждане на фертилитета, олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея при хората по време на или за кратко време след преустановяване на лечението, като засяга сперматогенезата и овогенезата по време на прилагането му - ефекти, които изглежда, че са обратими при спиране на лечението.

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. Жени, които желаят да имат дете трябва да бъдат посъветвани да проведат генетична консултация преди началото на лечението.

Тератогенност-репродуктивен риск

Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и фетални малформации при хората. Поради това е необходимо възможните ефекти върху репродуктивността, аборт и вродени малформации трябва да се обсъдят преди началото на терапията с пациентите от женски пол, ако те са в полово зряла възраст (виж т.4.6). При неонкологични пациентки трябва да се изключи бременност преди употребата на метотрексат. Ако се лекуват пациентки в полово зряла възраст, трябва да се използва ефективна контрацепция по време на терапията и в продължение на поне 6 месеца след това.

За контрацепция при мъже виж т. 4.6.

Употреба при деца и юноши

Необходимо е повишено внимание при лечение на деца с метотрексат. Лечението трябва да се провежда само от специалисти с достатъчно опит в диагнозата и лечението на заболяването според терапевтичните протоколи, предназначени специално за деца.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Ефектите на метотрексат се антагонизират от L-аспарагиназа при едновременна употреба с метотрексат.

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

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.



В едно изпитване при животни приложението на НСПВС, в т.ч. салицилова киселина, е предизвикало понижение на тубулната секреция на метотрексат и оттам – повишение на неговата токсичност поради увеличена концентрация. Поради това е необходимо повишено внимание при едновременно приложение на НСПВС и метотрексат в ниски дози.

Съобщавани са сериозни нежелани ефекти, в т.ч. смърт и неочаквано силно потискане на функцията на костния мозък, апластична анемия и стомашно-чревна токсичност при съпътстваща употреба на НСПВС и метотрексат особено във високи дози. При наличието на рискови фактори, напр. гранични нива на бъбречна функция, едновременната употреба на НСПВС и метотрексат не се препоръчва.

Едновременната употреба на метотрексат и базови терапии (т.е. златни продукти, пенициламин, хидроксихлороквин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) не е била проучена и повишение на токсичните ефекти на метотрексат не може да бъде изключено.

Комбинацията метотрексат и сулфасалазин може да усилва ефекта на метотрексат и да доведе до увеличение на нежеланите лекарствени реакции поради потискане на синтеза на фолиева киселина. Това може да доведе до повишен риск от нежелани реакции, макар че такъв ефект е наблюдаван само в няколко проучвания при единични случаи.

Едновременното прилагане на метотрексат и инхибитори на протонната помпа (омепразол, пантопразол, лансопразол), може да предизвика забавяне или потискане на екскрецията през бъбреците и оттам – повишена плазматична концентрация на метотрексат, придружено с клинични признаци и симптоми на токсичност от страна на метотрексат. Необходимо е специално повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

Хепатотоксичността на метотрексат може да бъде увеличена при редовен прием на алкохол или хепатотоксични лекарствени продукти, като азатиоприн, лефлуномид, ретиноиди, сулфасалазин. Пациентите, които приемат допълнително хепатотоксични лекарства трябва да бъдат стриктно наблюдавани. Приемът на алкохол трябва да се избягва по време на лечението с метотрексат.

В отделни случаи приемът на кортикостероиди е предизвикал дисеминиран херпес зостер при пациенти, страдащи от херпес зостер или постхерпесна невралгия, приемащи метотрексат.

Следните лекарства могат да увеличат бионаличността на метотрексат (индиректно покачване на дозата) и могат да повишат токсичността му поради изместване на метотрексат от свързващите протеини в плазмата: амидопиринови производни, р-аминобензоена киселина, барбитурати, доксорубин, перорални контрацептиви, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилати, сулфонамиди, успокоителни, тетрациклини, сулфонилурейни производни, пеницилини, пристицинамин и хлорамфеникол. Поради това е необходимо повишено внимание при едновременната им употреба с метотрексат.

Следните лекарствени продукти могат да предизвикат понижение на тубулната секреция и следователно повишена токсичност на метотрексат, особено в ниския дозов диапазон: р-аминохипурова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, пробенецид, салицилати, сулфонамиди и другите слаби органични киселини. Поради това при едновременното им приложение с метотрексат е необходимо повишено внимание.

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

Бъбречната тубулна секреция се понижава от ципрофлоксацин, поради което е необходимо стриктно проследяване при едновременен прием с метотрексат.

При употреба на пириметамин или котримоксамол в комбинация с метотрексат може да възникне панцитопения, вероятно чрез допълнителното потискане на редуказата на



дихидрофолиевата киселина от страна на тези вещества и метотрексат (за взаимодействия между сулфонамиди и метотрексат вж. по-горе).

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

Амоксицилин

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

В случай на премедикация с лекарствени продукти, които проявяват нежелани реакции спрямо костния мозък (напр. производни на амидопирин, сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин, фенитоин, цитостатици), трябва да се има предвид възможността за проява на изяви на нарушения на хемопоезата (кръвотворната функция).

Едновременното приложение с метотрексат на лекарствени продукти, причиняващи фолатен дефицит и/или понижаващи тубулната секреция (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол) могат да доведат до повишена токсичност на метотрексат. Поради това е необходимо повишено внимание също в случай на вече съществуващ фолатен дефицит.

От друга страна, едновременното приложение на витамини или лекарствени продукти, съдържащи фолиева киселина или нейни производни, може да понижи ефикасността на метотрексат.

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.

Метотрексат може да намали клирънса на теофилин. Затова плазмените нива на теофилин трябва да се следят на определени интервали при едновременна употреба с метотрексат.

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

При комбинирано приложение на метотрексат и лефлуномид може да се повиши рискът от панцитопения. Съпътстващата употреба на меркаптопурин и метотрексат може да увеличи плазмените нива на меркаптопурин. Поради това може да е необходимо коригиране на дозата му при едновременно приложение.

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

Амиодарон води до улцеративни кожни лезии при пациенти, приемащи метотрексат за лечение на псориазис.

Някои пациенти с псориазис са съобщили за кожен рак при комбиниране на метотрексат с ПУВА терапия.

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.



Лъчелечение по време на употреба на метотрексат може да повиши риска от некроза на меките тъкани или костна некроза.

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 в детеродна възраст/контрацепция при жени

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

Преди започване на лечението, жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за риска от малформации, свързан с метотрексат и да се изключи наличието на бременност, като се предприемат съответните мерки, т.е да се направи тест за бременност. По време на лечение, тестовете трябва да се правят редовно, по клинични показания (т.е след пропуски в контрацепцията). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно предпазването от бременност и планирането ѝ.

Контрацепция при мъже

Не е известно е дали метотрексат се намира в семенната течност. Метотрексат демонстрира генотоксични свойства по време на проучвания при животни, така че генотоксичния риск спрямо сперматозоидите не може да бъде изключен напълно. Ограничени клинични данни не показват увеличен риск от малформации или прекъсване на бременността след експозиция на бащата на ниски дози метотрексат (по-малко от 30 mg/седмица). За по-високи дози няма достатъчно данни, за да се установи рискът от малформации или прекъсване на бременността след експозиция на бащата.

Като предпазна мярка, на сексуално активните пациенти от мъжки пол и техните партньорки се препоръчва да използват надеждна контрацепция по време на лечението на мъжете и поне 3 месеца след спирането му. Мъжете не трябва да стават донори на сперма по време на лечението или 3 месеца след преустановяването му.

Бременност

Употребата на метотрексат за показания, различни от онкологично заболяване, е противопоказана по време на бременност (виж т.4.3).

Ако по време на лечението с метотрексат възникне бременност, както и до 6 месеца след това, трябва да се потърси медицинска консултация относно увреждащите ефекти на лечението върху плода и трябва да се провеждат допълнителни ултразвукови изследвания, за да се потвърди нормалното фетално развитие.

При проучвания при животни метотрексат е показал репродуктивна токсичност, особено през първия триместър (виж т.5.3). Метотрексат е тератогенен за хората; съобщава се, че води до смърт на фетуса, прекъсване на бременността и/или вродени малформации (т.е краниофациални, сърдечно-съдови, на централна нервна система и на крайниците).

Метотрексат е мощен тератоген за хората, с повишен риск от спонтанни аборти, забавяне във вътреутробното развитие и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност.

- Спонтанни аборти са докладвани при 42,5% от бременните жени, изложени на метотрексат в ниски дози (под 30 mg/седмица), в сравнение с докладваната честота от 22,5% при пациентки със същото заболяване, на лечение различно от метотрексат.



- Значими вродени дефекти са възникнали при 6,6% от живородените деца при жени, лекувани с ниски дози метотрексат (под 30 mg/седмица) по време на бременността, в сравнение с приблизително 4% от живородените деца, при пациентки със същото заболяване, на лечение различно от метотрексат.

Няма достатъчно данни за експозицията на метотрексат по време на бременност при дози над 30 mg/седмица, но очакванията са за по-висока честота на спонтанните аборти и вродените аномалии, особено в дози, най-често използвани за онкологични индикации.

Когато приемът на метотрексат е бил спрял преди зачеването, са описани нормално протекли бременности.

Когато се използва по онкологични индикации, метотрексат не трябва да се прилага по време на бременността, особено през първия триместър на бременността. Във всеки индивидуален случай, ползата от лечението трябва да се преценява спрямо възможния риск за плода. Ако лекарството се използва по време на бременност или ако бременност настъпи докато се приема метотрексат, пациентите трябва да бъдат информирани относно 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 овогенезата по време на прилагането му, което може да доведе до понижен фертилитет. При хората метотрексат причинява олигоспермия, менструални нарушения и аменорея. Тези ефекти вероятно са обратими при спиране на лечението в по-голяма част от случаите. При онкологични индикации, жените, които желаят да имат дете трябва да бъдат посъветвани да проведат генетична консултация преди началото на лечението, а мъжете трябва да се консултират за възможностите за криоконсервиране на сперма преди започване на лечението, тъй като метотрексат може да бъде генотоксичен във високи дози (вж. т.4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като са възможни прояви от страна на ЦНС като умора, световъртеж и сънливост по време на употреба на метотрексат, способността на пациентите за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена в единични случаи. Това се отнася още повече при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Появата и тежестта на нежеланите реакции зависи от прилаганата доза, продължителността и начина на приложение на Метотрексат Ебеве. Дори при ниски дози могат да възникнат тежки нежелани реакции и затова е необходимо внимателно проследяване на пациентите през кратки интервали.

Повечето нежелани реакции са обратими, ако се установят рано.

Въпреки това, някои от сериозните нежелани реакции, изброени 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, като се вземат съответните мерки за неутрализиране на нежеланите ефекти (вж. точка 4.9). Ако терапията с метотрексат се поднови, тя трябва да бъде продължена внимателно с редовна обстойна преценка за необходимостта от нея и с повишено внимание за възможна повторна поява на токсичност.



Миелосупресия и мукозит са обичайни дозолимитиращите токсични ефекти. Тяхната тежест зависи от дозата, начина и продължителността на приложение на метотрексат. Мукозит възниква приблизително 3-7 дни след употреба на метотрексат; левкопения и тромбоцитопения възникват 5-13 дни след употреба на метотрексат. Миелосупресията и мукозитът като цяло са обратими в рамките на 14 дни при пациенти с нормална екскреторна функция.

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

Улцеративният стоматит обикновено е първият признак за токсичност.

Според честотата си, нежеланите реакции в таблицата са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100 < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Херпес зостер	Опортюнистични инфекции (в някои случаи с фатален изход)	Сепсис (вкл. с летален изход)	Нокардиоза, хистоплазмоза, криптококова микоза, херпес симплекс вирусен хепатит, дисеминиран херпес симплекс, инфекции, причинени от цитомегален вирус (вкл. пневмония), пневмония, причинена от <i>pneumocystis-jirovecii</i> *	Реактивиране на инфекция с хепатит В вирус, обостряне на инфекция с хепатит С вирус, пневмония
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Злокачествен лимфом*			Кожен рак (вж. точка 4.5)
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Тромбоцитопения, левкопения	Анемия, панцитопения, миелосупресия, агрануло-		Мегалобластна анемия	Апластична анемия, лимфаденопатия и лимфопролифериращи нарушения*	



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		цитоза			(частично обратими), еозинофилия, неутропения.	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции до анафилакти- чен шок, имуносупре- сия		Хипогамаглобул- инемия	
Нарушения на метаболизма и храненето			Захарен диабет			
Психични нарушения			Депресия	Промени в настроение то, временни нарушения във възприятие- то		
Нарушения на нервната система	Главобо- лие, световър- теж	Замаяност	Хемипареза, Обърканост	Пареза, говорни нарушения, в т.ч. дизартрия и афазия, левкоенце- фалопатия	Миастения и болка в крайниците, парестезия/ хипоестезия, дизгеузия (метален вкус), остър асептичен менингит с менингизъм (парализа, повръщане), краниален неврологичен синдром	Невротокси- чност, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повишено налягане на гръбначно- мозъчната течност, левкоенцеф- алопатия/ енцефалопатия*
Нарушения на очите		Конюнктив ит		Зрителни нарушения (от част тежки), тежка венозна тромбоза на ретината	Периорбитален оток, блефарит, еписфора и фотофобия, преходна слепота, загуба на зрение	Ретинопатия
Сърдечни					Перикарден	



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
нарушения					излив, перикардна тампонада, перикардит	
Съдови нарушения			Васкулит, алергичен васкулит	Хипото- ния, тромбо- емболични прояви (включител но артериална и мозъчна тромбоза, тромбофле- бит, дълбока венозна тромбоза).		
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения*	Кашлица	Белодробни усложнения, дължащи се на интерстици- ален пневмонит/ алвеолит, които може да имат фатален изход (независимо от дозата и продължите лността на лечението с метотрек- сат)	Пулмонарна фиброза, плеврален излив	Фарингит, респираторе н арест, белодробна емболия	Хронична интерстициална белодробна болест, бронхиална астма – с реакции като кашлица, диспнея и откриване на патологични изменения при провеждането на изследвания на белодробната функция.	Хипоксия, белодробна алвеоларна хеморагия
Стомашно- чревни нарушения	Коремна болка, липса на апетит, гадене, повръщане, улцеративе н стоматит или диария (особено през първите 24-		Язви и кървене в стомашно- чревния тракт, панкреатит.	Ентерит, гингвинит мелена	Хематемеза	Неинфек- циозен перитонит, перфора- ция на червата, глотит, токсичен мегаколон



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	48 часа след прилагане- то на метотрек- сат), диспепсия					
Хепатобили арни нарушения*	Повишава- не на чернодроб- ните ензими (АЛАТ, АСАТ), алкална фосфатаза и билирубин		Хепатоток- сичност, хепатостеато- за, хронична чернодробна фиброза и цироза; намаляване на серумния албумин.	Остър хепатит	Остра чернодробна некроза, остра чернодробна дегенерация, чернодробна недостатъчност.	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан*	Косопад	Екзантема, еритема, сърбеж, фоточувств- ителност, кожни улцерации	Херпетифор- мени кожни ерупции, Синдром на Стивънс- Джонсън*, токсична епидермална некролиза* (синдром на Лейл)*, уртикария, повишена пигментация на кожата, влошено заздравяване на рани, нодулоза, болезнени лезии на псориазис- ните плаки, реакции на фоточув- ствителност	Акне, петехии, екхимози, мултиформ- ена еритема, кожни еритематоз- ни обриви, повишено пигментира- не на ноктите, онихолиза.	Фурункулоза, телангиектазия, остра паронихия	DRESS синдром (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) дерматит, ексфолиа- ция на кожата/ ексфолиа- тивен дерматит, епидермал- на некроза
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан			Артралгия, миалгия, остеопороза	Стрес фрактура на костите		Остеонек- роза, остеоонекро- за



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
						лимфопролиферативни нарушения)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*	Понижение на креатининовия клирънс		Нефропатия, бъбречна недостатъчност, възпаление и язва на пикочния мехур (с възможна хематурия), нарушение на уринирането, дизурия, олигурия, анурия	Азотемия, хиперурикемия, повишени серумни концентрации на урея и креатинин	Хематурия, протеинурия	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период			Фетални аномалии	Аборт	Фетална смърт	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вагинално възпаление и язви	Транзиторни и олигоспермия и менструални нарушения	Нарушена овогенеза/сперматогенеза*, безплодие*, загуба на либидо, импотентност, вагинално течение, нарушен менструален цикъл, гинекомастия	Урогенитална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, неразположение		Фебрилитет			Болка в гърдите, студени тръпки, оток

* За информация относно сериозните нежелани реакции вижте точка 4.4.

** Лимфом/лимфопролиферативни нарушения: има съобщения за единични случаи на лимфом или други лимфопролиферативни нарушения в няколко случая, които са отшумели при преустановяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



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

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Според съобщенията от постмаркетинговия период предозиране с метотрексат като цяло се наблюдава след перорален прием, но също и след интравенозно или интрамускулно приложение.

Съобщавани са случаи на предозиране, поради погрешен прием на таблетките метотрексат веднъж дневно вместо веднъж седмично (като еднократен прием или разделени на няколко приема). Нежеланите токсични ефекти на метотрексат засягат предимно хемопоетичната и гастроинтестиналната системи. Симптомите включват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, потискане на костния мозък, мукоза, стоматит, язви в устната кухина, гадене, повръщане, гастроинтестинални язви и гастроинтестинално кървене. При някои пациенти не са наблюдавани признаци на интоксикация. Има съобщения за смъртни случаи поради предозиране, в които случаи е съобщавано също за сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

Лечение при предозиране

Специфичен антидот за превенция и лечение на токсичните ефекти на метотрексат, е калциев фолинат.

В случай на спад на левкоцитите след ниска доза метотрексат, незабавно да се инжектират 6-12 mg калциев фолинат i.v или i.m, с последващо повтаряне на същата доза (поне 4 пъти) през интервали от 3-6 часа.

Ефективността на калциевия фолинат намалява с увеличаване на интервала между прилагането на метотрексат и употребата на калциев фолинат. Необходимо е проследяване на серумните концентрации на метотрексат за определяне на оптималната доза и продължителността на употреба на калциев фолинат.

В случай на масивно предозиране, може да се наложи хидратиране и алкализация на урината, за да се предотврати перципитацията на метотрексат и/или неговите метаболити в пикочните пътища.

В случай на интоксикация поради значително забавено елиминиране (серумна концентрация на метотрексат), напр. вследствие на остра бъбречна недостатъчност, може да се имат предвид хемодиализа и/или хемоперфузия.

Има съобщения за постигане на ефективен клирънс на метотрексат с остра, интермитентна хемодиализа с използване на диализатор с висока пропускливост.

Хемодиализата и перитонеалната диализа не са показали, че подобряват елиминирането на метотрексат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група
АТС код: L04AX03

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.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Педиатрична популация

Виж т.4.2 и т.4.4

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

При парентерално приложение метотрексат се абсорбира изцяло. Пикови плазмени концентрации след мускулно приложение се достигат за 30 до 60 min.

Разпределение

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

При орално или парентерално приложение на Метотрексат в терапевтични дози, продуктът не преминава през кръвно-мозъчната 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.)

Биотрансформация

Метотрексат се метаболизира предимно до три основни съединения: от чернодробната алдехид оксидаза се получава 7-хидрокси-метотрексат, особено при инфузионно прилагане на високи дози.



дозы. 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 синтеза на ДНК.

Вследствие действието на чревната бактериална карбоксипептидаза се получава 2,4-diamino-N-methylpteroic acid (DAMPA). След венозно приложение на метотрексат, DAMPA съставлява само 6% от възстановените от урината метаболити. Вследствие полиглутамизацията на метотрексат, медикаментът се натрупва вътре в клетката, без да се достига до равновесие с извънклетъчните концентрации на препарата. Поради конкуренцията на метотрексат с естествените фолати към ензима полиглутамилсинтетаза, вследствие на високото клетъчно ниво на медикамента се повишава синтеза 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/m²), е установен терминален полуживот на метотрексат от 3 до 10 часа. При пациенти, третирани с високи дози, терминалният полуживот на продукта е от 8 до 15 часа.

Елиминиране

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

Репродукционна 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

Лактоза монохидрат,
Царевично нишесте,
Микрокристална целулоза,
Магнезиев стеарат,
Колоиден силициев диоксид



6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Метотрексат таблетки са опаковани в PVC/PVDC/ALU блистери.

Метотрексат Ебеве 2,5 mg и 5 mg: Оригинални опаковки от 30 или 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

Рег. № Метотрексат Ебеве 2,5 mg: 20000167

Рег. № Метотрексат Ебеве 5 mg: 20000168

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

Дата на първо разрешаване: 05.06.2000

Дата на последно подновяване: 01.11.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026

