

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Methotrexat "Ebewe"
Метотрексат "Ебеве"

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12038/13.12.05	
685/08.11.05	<i>[Signature]</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Methotrexate 100 mg/ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Злокачествени заболявания:

Злокачествени заболявания, като например: остра лимфоцитна левкемия, не-Ходжкинов лимфом, рак на гърдата, хориокарцином.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни и деца:

Methotrexate може да се прилага интрамускулно, интравенозно (посредством болусна инжекция или инфузия), интратекално, интраартериално и интарвентрикуларно. Дозата се определя в зависимост от телесното тегло на пациента или телесната повърхност, освен в случаите, при които продуктът се прилага интратекално или интарвентрикуларно, при които се препоръчва използване на максимална доза от 15 mg и максимална концентрация от 5 mg/ml. Дозите трябва да се понижат при влошаване на хематологичните показатели и при увредени бъбречна и чернодробни функции. 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.

Схемите на дозиране се различават съществено в зависимост от клиничните показания.

Methotrexate се използва при редица неопластични заболявания, самостоятелно или в комбинация с други цитостатични лекарствени продукти, хормони, радиотерапия или хирургична намеса. Схемите на дозиране се различават съществено в зависимост от клиничните показания, особено при приложение на дози над 150 mg/m², които трябва да се последват от приложение на Calcium folinate за неутрализиране на токсичните ефекти на Methotrexate.

Дозата Calcium folinate е различна в зависимост от приложените дози Methotrexate. Обикновено до 150 mg се прилагат в разделени приеми през 12-24 часа, посредством мускулна инжекция, болусна венозна инжекция, венозна инфузия или орално. След тази доза се приемат 12-25 mg, приложени интрамускулно, венозно или 1 капсула от 15 mg орално, на всеки 6 часа, за период от 48 часа. Поддържащата терапия обикновено започва след 8 до 24 часа от началото на инфузията с Methotrexate. При прилагане на по-ниски дози (под 100 mg), може да се окаже достатъчен прием на 1 капсула (15 mg) Calcium folinate, на всеки 6 часа, за период от 48-72 часа.

Посочените по-долу режими на дозиране са примерни.

Левкемия:

- 3,3 mg/m² в комбинация с други цитостатици веднъж дневно за период от 4-6 седмици;
- 2,5 mg/kg на всеки 2 седмици;
- 30 mg/m²/седмица поддържаща терапия;
- Високи дози между 1 и 12 g/m² (интравенозно 1-6 часа), повторени всеки 1-3 седмици
- 20 mg/m² в комбинация с други цитостатици веднъж седмично.

не-Ходжкинов лимфом:

- Комбинираната терапия варира с дози между 500 mg/m² и 2000 mg/m² веднъж седмично или през триседмични интервали;
- Веднъж седмично 7500 mg/m² интравенозно.

Карцином на гърдата

40 mg/m² интравенозно в комбинация с други цитостатици на ден 1-ви, или 1-ви и 3-ти, или 1-ви и 8-ми, или 3-ти годишно.

Хорикарцином:

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

4.3. Противопоказания

- Бременност и кърмене.
- Значително увреждане на чернодробната функция, включително фиброза, цироза или хепатит.



- Значително увреждане на бъбречната функция.
- Кръвни дискразии, включващи хипоплазия на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения, анемия.
- Инфекциозно заболяване, доказателство за имунодефицитен синдром.
- Данни за свръхчувствителност към лекарствения продукт.
- Тежко общо състояние.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

Methotrexate предизвиква нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални смущения и аменорея. Счита се, че този ефект е обратим и отзвучава след преустановяване на терапията. Methotrexate причинява ембриотоксичност, увреждане на плода и може да доведе до аборт. Най-малко три месеца след завършване на терапията с Methotrexate трябва да се избягва забременяване.

Преди започване на лечението или преди възобновяване на третирането на пациентите с Methotrexate след терапевтични паузи, трябва да се преценят посредством снемане на анамнеза, физикално изследване и провеждане на лабораторни изследвания състоянието на бъбречната и чернодробните функции и стойностите на хематологичните показатели. Пациентите, при които се провежда лечение, трябва да бъдат внимателно проследявани, за да може незабавно да се открият и преценят евентуалните токсични ефекти и нежелани лекарствени реакции.

При клинична преценка и проследяване на състоянието на пациентите, третирани с Methotrexate, е важно да бъде проведено и изследване на следните лабораторни показатели: пълно изследване на хематологичните показатели,

пълно изследване на урината, параметри на бъбречната функция, а при прилагане на високи дози - определяне на серумните нива на Methotrexate.

Особено внимание трябва да се обърне на евентуалната поява на чернодробна токсичност, която може да възникне без съответни промени в чернодробните показатели. При наличие на патологични промени в чернодробните показатели или въз основа на данните от чернодробната биопсия, установени преди или по време на терапията, не трябва да се започва лечение с Methotrexate, или то трябва да се преустанови. Подобни аномалии би трябвало нормално да отзвучат до две седмици, след което лечението може да се възобнови по преценка на лекаря.

Потискане на хемопоезата, вследствие провежданото лечение с Methotrexate, може да настъпи внезапно и при използване на относително безопасни дози. Изразено понижаване на броя на левкоцитите или тромбоцитите е показател за незабавно преустановяване приема на лекарствения продукт и започване на подходящо поддържащо лечение.

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

Да се спазват указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

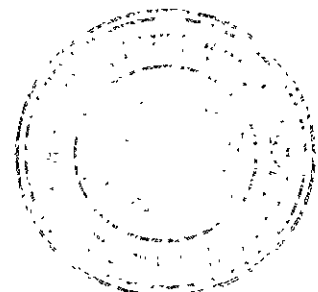
Methotrexate притежава известна супресивна активност, вследствие на което може да бъде понижен имунният отговор при едновременна ваксинация. Едновременното използване на живи ваксини може да предизвика тежка антигенна реакция.

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

Methotrexate е подложен на активна бъбречна секреция; обикновено се интерферира с други препарати със същия тип екскретиране и това предизвиква повишаване на плазмените нива на Methotrexate.

При едновременно приложение с Probenesid, дозата на Methotrexate трябва да се намали.

Vinca алкалоидите могат да увеличат вътреклетъчния Methotrexate и полиглутаматите на Methotrexate.



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

Лекарствени продукти, съдържащи витамини и орални желязни лекарствени средства, съдържащи фолиева киселина, биха могли да променят отговора към Methotrexate.

Нестероидни противовъзпалителни средства биха могли да променят бъбречния клирънс на Methotrexate и да доведат до тежка интоксикация.

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

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

4.6 Бременност и кърмене

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

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

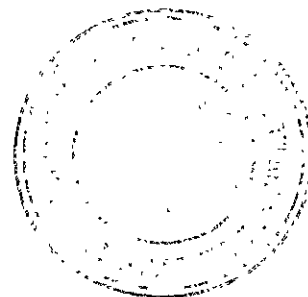
Възможно е влошаване на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Често (>1/100)

Общи:
главоболие, замаяност.



Methotrexat "Ebewe" 100 mg/ml

Хематологични:
левкопения.

Гасроинтестинални:
гадене, повръщане, стоматит, диария, анорексия

Кожни:
алопеция.

Черен дроб:
значително повишаване на чернодробните ензими.

Други:
инфекция.

По-рядко срещани

Хематологични:
епистаксис, тромбоцитопения.

Кожни:
пуритус, уртикария.

Белодробни:
белодробна фиброза, пневмония.

Пикочо-полови:
вагинална улцерация.

Нетипични (<1/1000)

Общи:
импотентност.

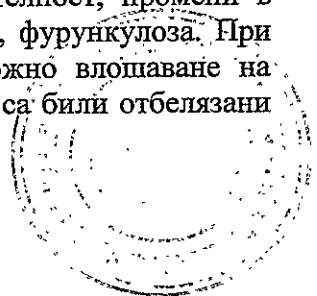
Централна-нервна система:
депресия, объркване.

Други:
загуба на либидо, Herpes zoster.

Нежеланите лекарствени реакции по отношение различните системи и органи са следните:

Кожа и видими лигавици

Еритематозни обриви, пуритус, уртикария, фоточувствителност, промени в пигментацията, алопеция, екхимози, телеангиектазии, акне, фурункулоза. При едновременно облъчване с ултравиолетови лъчи е възможно влошаване на състоянието на псориайтчните плаки. Кожни разранявания са били отбелязани



при пациенти болни от псориазис. Отбелязани са рецидиви както при радиационни, така и при слънчеви кожни увреждания.

Отбелязани са единични случаи на синдром на Stevens-Johnson и епидемална некролиза.

Хемопоеза

Потискане на костния мозък се проявява най-често с левкопения, но също са възможни тромбоцитопения и анемия или комбинация от тези състояния. Може да се развият инфекция или септицемия, или кървене от различни места. Отбелязани са случаи на хипогамаглобулинемия.

Храносмилателна система

Мукозит (най-често се открива стоматит, но също така е възможна поява на гингивит, фарингит, дори ентерит, интестинална улцерация и кървене). В редки случаи, вследствие ефекта на Methotrexate по отношение на червата, са отбелязани прояви на малабсорбция или токсичен мегаколон. Възможна е появата на гадене, анорексия, повръщане и/или диария.

Черен дроб

Възможно е да се наблюдават, обикновено след продължително приложение, хепатотоксичност, вследствие на което се отбелязва значително повишение на чернодробните ензими, остра атрофия на черния дроб, некроза, мастна трансформация, перипортална фиброза или цироза и фатален изход.

Пикочо-полова система

Вследствие лечение с Methotrexate, обикновено приложен във високи дози, е възможно развитие на бъбречна недостатъчност и уремия. Също така е съобщено за вагинит, вагинални улцерити, цистит, хематурия и нефропатия.

Дихателна система

В редки случаи се съобщава за развитие на остра интерстициална пневмония, често съпроводена с еозинофилия, както са констатирани случаи с фатален изход. След орално и интратекално приложение е наблюдаван остър белодробен оток. Рядко се открива белодробна фиброза. При използване на високи дози, е описан синдром състоящ се от плеврални болки и задебеляване на плеврата.

Централна нервна система

Отбелязани са прояви на главоболие, замаяност и замъглено зрение. В някои случаи, при приложение на ниски дози Methotrexate, се съобщава за преходно неуловимо засягане на познавателните способности, промяна в настроението или необичайни усещания. При прилагане на по-високи дози, също са отбелязани афазия, парези, хемипарези и гърчове.

Нежелани лекарствени реакции след интратекално приложение на Methotrexate

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

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

Хронични: хроничната форма представлява левкоенцефалопатия с прояви на раздразнителност, обърканост, атаксия, спастичност, понякога гърчове, деменция, сомнолентност, кома и рядко смърт. Налице са доказателства, че комбинираното облъчване на черепа и интратекалното приложение на Methotrexate увеличава риска от левкоенцефалопатия.

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

Канцерогенност, мутагенност и увреждане на плода

Установено е, че Methotrexate предизвиква хромозомни увреждания спрямо животински соматични клетки и костномозъчни човешки клетки, като тези ефекти са временни и обратими. При пациенти, третирани с Methotrexate, няма достатъчно данни за повишаване на риска от възникване на неоплазми. Отбелязано е, че по време на и след преустановяване на лечението, Methotrexate предизвиква нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални смущения и аменорея при хора.

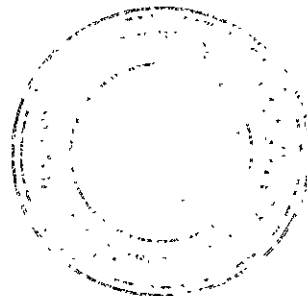
Установено е, че при хора Methotrexate причинява ембриотоксичност, аборт и увреждане на плода. По тази причина, потенциалните ефекти по отношение на възпроизводството трябва да бъдат дискутирани с пациентите в репродуктивна възраст.

4.9. Предозиране

Calcium leucovorin е антидот на Methotrexate, използван за неутрализиране на непосредствените токсични ефекти по отношение на хемопоетичната система. Може да се прилага орално, интрамускулно или чрез интравенозна болусна инжекция или инфузия. В случаи на инцидентно предозиране, до един час трябва да се приложи Calcium leucovorin в еднаква или по-висока доза от рисковата доза Methotrexate и да се продължи прилагането на антидота до достигане на плазмени концентрации на Methotrexate 10^{-7} M. Може да се наложи провеждане на друго помощно лечение, като кръвопреливане и хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.0. Терапевтична класификация



ATC code: L 01 BA 01

5.1. Фармакодинамични свойства

Methotrexate е дериват на фолиевата киселина, който принадлежи към групата на цитостатичните лекарствени продукти, известни като антимаболити. 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 Methotrexate. В случаите, когато клетъчната пролиферация в малигнени тъкани превишава тази в нормалните тъкани, Methotrexate може да увреди малигнения растеж, без да причини невъзвратими увреждания на нормалната тъкан.

5.2. Фармакокинетични свойства

При парентерално приложение Methotrexate 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) и steady-state обемът на разпределение е около 0,4 до 0,8 L/kg (40% до 80% от телесното тегло). Methotrexate 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 Methotrexate в серума е свързан с плазмените протеини.

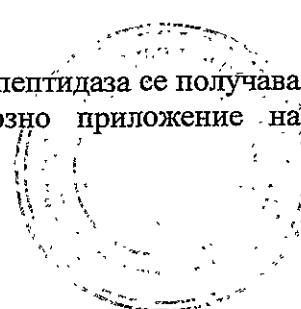
При орално или парентерално приложение на Methotrexate в терапевтични дози, лекарствения продукт не преминава през кръвно-мозъчна бариера. Високи CSF концентрации може да се достигнат при интратекално приложение.

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

Methotrexate се метаболизира предимно до три основни съединения:

от чернодробната алдехид оксидаза се получава 7-hydroxy-methotrexate, 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 Methotrexate, 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



Methotrexate, DAMPA съставлява само 6% от възстановените от урината метаболити. Вследствие полиглутамизацията на Methotrexate, лекарственият продукт се натрупва вътре в клетката, без да се достига до равновесие с извънклетъчните концентрации на продукта. Поради конкуренцията на Methotrexate с естествените фолати към ензима полиглутамилсинтетаза, вследствие на високото клетъчно ниво на продукта се повишава синтезата на Methotrexate 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 Methotrexate 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 Methotrexate.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

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

Установено е, че Methotrexat не притежава канцерогенен потенциал.

Установено е, че Methotrexate предизвиква хромозомни увреждания спрямо животински соматични клетки и костномозъчни човешки клетки, като тези ефекти са временни и обратими. При пациенти, третирани с Methotrexate, 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 Methotrexate.

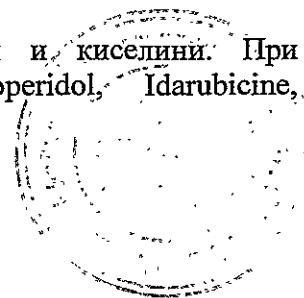
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium hydroxide and water for injection.

6.2. Несъвместимости

Известни са несъвместимости с мощни окислителни и киселини. При комбиниране с Chlorpromazine Hydrochloride, Droperidol, Idarubicine,



Methotrexat "Ebewe" 100 mg/ml

Metoclopramide Hydrochloride, Heparin solution, Prednisolone Sodium Phosphate и Promethazine Hydrochloride е възможна незабавна преципитация или помътняване на разтвора.

6.3. Срок на годност

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

Флакон от 5 ml: 500 mg methotrexate

Флакон от 10 ml: 1000 mg methotrexate

6.6. Инструкции при употреба

Препаратите на Methotrexate за парентерално приложение не съдържат антимикробни консерванти. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

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

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

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.

Methotrexate 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 Methotrexate, по някакъв начин трябва да се приложи Calcium leucovorin.

Бременни не трябва да боравят с цитотоксични лекарствени продукти.



Methotrexat "Ebewe" 100 mg/ml

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

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари, 2005.

