

Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Methotrexat "Ebewe" sol.inj./inf. 10 mg/ml – 1 ml; - 5 ml

Метотрексат "Ебеве" инжекционен/инфузионен разтвор 10 mg/ml – 1 ml; - 5 ml

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Methotrexate 10 mg/ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11516/04.1005	
679/26.07.05	<i>[Signature]</i>

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Злокачествени заболявания

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

Незлокачествени заболявания

За лечение на ревматоиден артрит, псориазис, особено на тежки случаи на псориазис, пустуларен псориазис, псориазен артрит или псориазно заболяване на ноктите.

4.2. Дозировка и начин на приложение

При злокачествени заболявания

Възрастни и деца

Methotrexate може да се прилага интрамускулно, интравенозно (посредством болусна инжекция или инфузия), интратекално, интраартериално и интравентрикуларно. Дозировката се определя в зависимост от телесното тегло на пациента или телесната повърхност, освен в случаите, когато лекарственият продукт се прилага интратекално или интравентрикуларно, при които случаи 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 увредена бъбречна и чернодробна 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 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 150 mg/m^2 , които трябва да се последват от приложение на Calcium folinate за неутрализиране на токсичните ефекти на Methotrexate.

Дозировката на Calcium folinate е различна в зависимост от приложените дози Methotrexate. По принцип, 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 прилагат 12-25 mg интрамускулно, венозно или 1 капсула от 15 mg орално, на всеки 6 часа в продължение на 48 часа. Обикновено, поддържащата терапия се започва след 8 до 24 часа от началото на инфузията с Methotrexate. При използване на по-ниски дози Methotrexate (под 100 mg), може да се окаже достатъчен прием на 1 капсула (15 mg) Calcium folinate, на всеки 6 часа в продължение на 48-72 часа.

Посочените по-долу режими на дозиране са примерни.

Левкемия

- $3,3 \text{ mg/m}^2$ в комбинация с други цитостатици веднъж дневно в продължение на 4-6 седмици.
- $2,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 2 седмици.
- 30 mg/m^2 /седмица поддържаща терапия.
- Високи дози между 1 и 12 g/m^2 (интравенозно 1-6 часа), повторени всеки 1-3 седмици.
- 20 mg/m^2 в комбинация с други цитостатици веднъж седмично.

Неходжкинов лимфом

- Комбинираната терапия варира с дози между 500 mg/m^2 и 2000 mg/m^2 веднъж седмично или през 3-седмични интервали.
- Веднъж седмично 7500 mg/m^2 интравенозно

Карцином на гърдата

40 mg/m^2 интравенозно в комбинация с други цитостатици на ден 1, или ден 1-ви и 3-ти, или 1-ви и 8-ми, или 3-пъти годишно.



Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml

Хориокарцином

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

При ревматоиден артрит и псориазис

Лекарственият продукт трябва да се прилага само от лекари, специалисти в дерматология, ревматология и вътрешни болести. Methotrexate се прилага орално, интрамускулно или субкутантно.

Ревматоиден артрит: 7,5 mg приложени един път седмично.

Псориазис: препоръчва се първоначална доза от 2,5 mg приложена 3-пъти седмично през 12 часови интервали. Или еднократна доза от 7,5 mg веднъж седмично.

Терапевтичен резултат при ревматоиден артрит и псориазис обикновено се достига от 4 до 6 седмици или повече след началото на лечението, с подобряване на общото състояние на пациента след 8-10 седмици, или повече. В случай, че не е постигнат резултат след 6 седмици и не се наблюдават токсични симптоми, дозата постепенно може да се повиши с 2,5 mg/седмица.

Оптималната седмична доза е между 10-25 mg, но приложеното количество не трябва да превишава обща седмична доза от 25 mg.

Тъй като Methotrexate е антиревматичен модифициращ лекарствен продукт, който е потенциално токсичен след продължителна употреба, трябва да се намери баланс между индуцираните нежелани реакции от Methotrexate-терапията и развитието на тежък ревматоидния артрит при провеждане на неадекватна терапия. Дозата трябва да се съобрази с терапевтичния отговор от страна на пациента. В случаи на липса на отговор след 12 седмици с дози от 25 mg, лечението с Methotrexate трябва да се преустанови. При постигане на желания терапевтичен резултат, поддържащата доза трябва да се намали до най-ниско възможната ефективна доза. Все още не е установена оптимална продължителност на лечение, но предварителните данни сочат, че първоначално постигнатият терапевтичен резултат може да бъде продължен поне за 2 години чрез непрекъснати поддържащи дози. След преустановяване на лечението, до 3-6 седмици може да се очаква възвращане на симптомите. След прилагане на Methotrexate, при лечение на псориазис, е възможно отново да се премине към локална конвенционална терапия. Една седмица преди началото на терапията, може да се проведе лекарствен тест с цел отриване на възможна идиосинкразия.

Пациентът трябва да бъде информиран за потенциалните рискове при лечение с Methotrexate. Особено внимание трябва да се обърне от страна на лекаря на евентуалната поява на чернодробна токсичност, която се установява посредством изследване на чернодробните показатели преди започване на лечението и периодичният им контрол през 2-4-месечен интервал. Прилагане на по-високи дози изисква внимателно и дългосрочно проследяване за чернодробна, костномозъчна и белодробна токсичност.



Изисква се едновременно прилагане на фолиева киселина (1-2 mg дневно) или фолинова киселина (2,5-5 mg веднъж седмично, 8-12 часа след прилагане на Methotrexate), с цел намаляване на потенциалната дългосрочна токсичност на Methotrexate. Дозите фолиева киселина, респективно фолинова киселина (Calcium folinate), не намаляват терапевтичната ефикасност на Methotrexate.

Трябва да се обърне особено внимание на едновременното използването на аспирин и парацетамол с Methotrexate, тъй като тези комбинации често завършват с абнормални чернодробни стойности. Абнормални чернодробни показатели са по-малко вероятни с други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

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 Methotrexate или някоя от съставките на лекарствения продукт.
- Тежко общо състояние.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Methotrexate трябва 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, улцерозен колит, улцерозен стоматит, диария, изтощение, при малки деца и пациенти в напреднала възраст.

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

Появата на белези на гастроинтестинална токсичност, обикновено 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 тези нежелани реакции са обратими и отзвучават 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 терапия с Methotrexate или преди възобновяване на третирането на пациентите с Methotrexate след терепевтични паузи, трябва посредством снемане на анамнеза, физикално изследване и провеждане на лабораторни изследвания да се преценят състоянието на бъбречната и чернодробните функции, и стойностите на хематологичните показатели. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, с цел незабавно откриване и преценка на евентуалните токсични ефекти и нежелани лекарствени реакции.

За клинична преценка и проследяване на състоянието на пациентите, третирани с Methotrexate, е важно да бъдат проведени следните лабораторни тестове: пълно изследване на хематологичните показатели, пълно изследване на урина, параметри на бъбречната функция, а при прилагане на високи дози – и 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, по преценка на лекаря, може да се възобнови.

Потискане на хемопоезата, вследствие проведено лечение с Methotrexate, може да настъпи внезапно и при използване на относително безопасни дози. Изразено понижение 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 негови метаболити в бъбречните каналчета. Препоръчват се като профилактични мерки поддържане на обилна хидратация и висока диуреза, и 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 4-пъти дневно през устата).

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични средства!



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Methotrexate притежава известна супресивна активност, вследствие на което при едновременна ваксинация може да бъде понижен имунният отговор. 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 и обикновено се интерферира с други лекарствени продукти със същия тип екскретиране, и това предизвиква повишаване на плазмени нива на Methotrexate.

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

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

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

Лекарствени продукти, съдържащи витамини, и орални желязни лекарствени продукти, съдържащи фолиева киселина, е възможно да променят отговора към Methotrexate.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти могат да променят бъбречния клирънс на Methotrexate и да доведат до тежка интоксикация.

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

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

4.6 Бременност и кърмене

Установено е, че Methotrexate има тератогенен ефект. Препоръчва се 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 Methotrexate, 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 стоматит, левкопения и гадене, и прояви от страна на храносмилателната система. Макар и много рядко са възможни анафилактични реакции към Methotrexate. Други нежелани 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 нежеланите реакции са свързани с приложената доза.

Нежелани лекарствени реакции по отношение различни системи и органи:

Често (>1/100) :

Общи: главоболие, замаяност.

Хематологични: левкопения.

Гastroинтестинални: гадене, повръщане, стоматит, диария, анорексия.

Кожни: алопеция.

Черен дроб: значително повишаване на чернодробните ензими.

Други: инфекция.

По-рядко срещани:

Хематологични: епистаксис, тромбоцитопения.

Кожни: пруритус, уртикария.

Белодробни: белодробна фиброза, пневмония.

Пикочо-полови: вагинална улцерация.

Нечесто (<1/1000):

Общи: импотентност.

Централна-нервна система: депресия, объркване.

Други: загуба на либидо, Herpes zoster.

Кожа и видими лигавици

Еритематозни обриви, пруритус, уртикария, фоточувствителност, промени в пигментацията, алопеция, екхимози, телеангиектазии, акне, фурунгулоза. 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 двете. Може да се развие 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). Макар и много рядко е възможно да се наблюдават нежелани реакции върху интестиналната лигавица, малабсорбция или токсичен мегаколон. Възможна е появата на гадене, анорексия, повръщане и/или диария.

Черен дроб

Често се наблюдава обратимо повишава на трансаминазите. Възможно е да се наблюдава, обикновено след продължително приложение, хепатотоксичност, вследствие на което се отбелязва значително повишаване на чернодробните ензими, остра атрофия на черния дроб, некроза, мастна трансформация, перипортална фиброза и цирроза, и фатален изход.

Пикочополова система

В резултат на 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, като 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 са отбелязани афазия, парези, хемипарези и гърчове.



Нежелани лекарствени реакции след интратекално приложение

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

Подостри: подостратата 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 при комбинирано облъчване на черепа и интратекално приложение на Methotrexate се 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 и 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 нежелани реакции 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 и на друго помощно лечение, като кръвопреливане и хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.0. Терапевтична класификация



• **ATC code: L01B A 01**

5.1. Фармакодинамични свойства

Methotrexate е дериват на фолиевата киселина, който принадлежи към групата на цитотоксични 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 пречи на 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 лигавица и клетките на пикочния мехур са принципно почувствителни 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. След мускулно приложение, пикови плазмени концентрации 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 един 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 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 елиминиране от организма (виж също раздел 4.4.)

• Methotrexate се метаболизира предимно до три основни съединения:

7-hydroxy-methotrexate се получава вследствие действието на чернодробната алдехидоксидаза, 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 при 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



Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml

Methotrexate, DAMPA съставлява само 6% от възстановените от урината метаболити.

Вследствие полиглутамизацията на Methotrexate, лекарствения продукт се натрупва вътре в клетката, без да се достига до равновесие с извънклетъчните концентрации. Поради конкуренцията на Methotrexate с естествените фолати към ензима полиглутамилсинтетаза, в резултат на високото клетъчно ниво на продукта се повишава синтезата на метотрексат-полиглутамат и се усилва цитотоксичния 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. Основният път на елиминиране е през бъбреците и 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 ентjeroхептална рециркулация на Methotrexate.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Главен обект на действие на Methotrexate са пролифериращите тъкани.

Репродуктивна 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 Methotrexate 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 chloride, sodium hydroxide and water for injection.

6.2. Несъвместимости

Известни са несъвместимости с мощни окислителни и киселини. При комбиниране с Chlorpromazine hydrochloride, Droperidol, Idarubicine, Metoclopramide hydrochloride, Heparin solution, Prednisolone Sodium phosphate и



Methotrexat "Ebewe" 10 mg/ml

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 25⁰С. 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 1 ml: 10 mg methotrexate.

Флакон от 5 ml: 50 mg methotrexate.

6.6. Инструкции при употреба

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

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

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

С цитотоксични лекарствени продукти трябва да борави единствено обучен персонал и в определно 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 кожа, засегнатото място трябва незабавно да се измие 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" 10 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

20000096/ 04.02.2000

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2004.

