

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ебетрексат 20 mg/ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg Methotrexate (като 21,94 mg Methotrexate disodium)

Този лекарствен продукт съдържа 4.13 mg/ml натрий (0,18 mmol/ml натрий)

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml инжекционен разтвор съдържа 20 mg Methotrexate.

1 предварително напълнена спринцовка от 1,25 ml инжекционен разтвор съдържа 25 mg Methotrexate.

1 предварително напълнена спринцовка от 1,5 ml инжекционен разтвор съдържа 30 mg Methotrexate.

Виж раздел 6.1 за пълен списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка.

Чист, жълтеникав инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**4.1. Терапевтични показания**

- Остър ревматоиден артрит при възрастни, при които е показано лечение с модифициращи антиревматични продукти (DMARDs).
- Полиартритни форми на тежък, остър младежки идиопатичен артрит, в случай когато отговорът към нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти е незадоволителен.
- Тежки форми на psoriasis vulgaris, особено плака псориазис, който не може да бъде третиран успешно с конвенционална терапия като фототерапия, PUVA, ретиноиди.
- Тежък псориазен артрит.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Methotrexate трябва да се прилага само от квалифициран лекар с опит в прилагането на лекарствения продукт и неговото действие. Прилагането трябва да се извършва само от здравни специалисти. В случай, че клиничната картина позволява, лекуващият лекар може в определени случаи да разреши самостоятелното прилагане на продукта от страна на пациента. В тези случаи, лекарят трябва подробно да информира пациента за начините на прилагане на лекарствения продукт.

Methotrexat се прилага веднъж седмично.

Ebextexat се прилага веднъж седмично! Пациентите трябва да бъдат информирани, че Ebextexat се прилага веднъж седмично! Необходимо е да се определи точен ден от седмицата като “ден за приложение”.

Необходимо е намаляване на дозата при възрастни пациенти поради намалена чернодробна и бъбречна функция, както също и по-ниски фолатни резерви, които се наблюдават с възрастта.

Дозиране при пациенти с ревматоиден артрит

Препоръчаната първоначална доза е 7,5 mg Methotrexate веднъж седмично, приложена подкожно, интрамускулно или интравенозно. В зависимост от индивидуалното развитие на болестта и толерантността на пациента към лекарствения продукт, дозата постепенно може да се повиши 2,5 mg/седмица, но приложеното количество не трябва да превишава обща седмична доза от 25 mg.

Дози, надвишаващи 20 mg/седмично се свързват със значително повишаване на токсичността, по-специално коства-мозъчна супресия. Терапевтичен резултат обикновено се достига от 4 до 6 седмици. При постигане на желаните терапевтични резултати, дозата трябва да се намали до най-ниско възможната ефективна поддържаща доза.

Дозиране при деца и юноши с полиартритни форми на младежки идиопатичен артрит

Препоръчаната доза е 10-15 mg/ m² телесна повърхност (BSA)/седмично. В случаи на липса на отговор, седмичната доза може да се повиши до 20 mg/ m² телесна повърхност/седмично. Прилагането на по-високи дози изисква внимателно проследяване на пациента.

Поради недостатъчно информация относно интравенозното прилагане при деца и младежи, прилагането при тези пациенти е ограничено до подкожно и интрамускулно.

Пациенти с ЛА трябва да лекуват в ревматологични звена, специализирани в лечението на деца и пациенти в напреднала възраст.

Не се препоръчва използването на лекарствения продукт при деца под 3-годишна възраст, поради недостатъчно данни за ефективност и безопасност. (виж раздел 4.4.).

Дозиране при пациенти с тежки форми на псориазис и псориазен артрит

Препоръчва се една седмица преди началото на терапията, да се проведе лекарствен тест с доза от 5-10 mg, приложена парентерално, с цел откриване на възможна идиосиндромия.

Препоръчаната първоначална доза е 7,5 mg Methotrexate веднъж седмично, приложена подкожно, интрамускулно или интравенозно

При необходимост дозата може да се увеличи, но не трябва да надхвърля максималната седмична доза от 30 mg Methotrexate.

Терапевтичен резултат обикновено се достига от 2 до 6 седмици. При постигане на желаните терапевтични резултати, дозата трябва да се намали постепенно до най-ниско възможната ефективна поддържаща доза.

Дозиране при пациенти с бъбречни нарушения

Трябва да се обърне особено внимание на прилагането на Methotrexat при пациенти с нарушена бъбречна функция. Дозата трябва да се приспособи както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)

> 50 – 100% от дозата

20-50 – 50% от дозата

< 20 – Methotrexat не трябва да се прилага.

Дозирание при пациенти с чернодробни нарушения

Трябва да се обърне особено внимание на прилагането на Methotrexate при пациенти с настоящото или предишно чернодробно заболяване, особено такова причинено от алкохол. При стойности на билирубин > 5 mg/dl (85.5 µmol/l), прилагането на Methotrexate е противопоказно. (виж раздел 4.3.)

Метод и продължителност на прилагане

Лекарственият продукт е за еднократна употреба.

Ebetrexat може да се прилага подкожно, интрамускулно или интравенозно. При възрастни пациенти интравенозното приложение се препоръчва да бъде под формата на болус.

Продължителността на лечението се определя от лекаря.

Лечението на ревматоиден артрит, младежки идиопатичен артрит, тежък psoriasis vulgaris и псориазен артрит изисква продължително лечение с Ebetrexat.

Ревматоиден артрит

Терапевтичен резултат при пациенти с ревматоиден артрит обикновено се достига след 4-8 седмици. Възможно е симптомите да са появят отново след прекратяване на лечението.

Тежки форми на на psoriasis vulgaris и псориазен артрит

Терапевтичен резултат може да се очаква след 2-6 седмици. В зависимост от клиничната картина и промяната в лабораторните показатели, лечението може да се възобнови или прекрати.

Забележки

При промяна, от приложение на перорален Methotrexate на паренетерален Methotrexate, може да се наложи промяна на дозата поради различната бионаличност на Methotrexate след перорално приложение.

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

Да се избягва контакт на Methotrexate със кожа и лигавици! При попадане върху кожа и/или лигавица, засегнатото място трябва незабавно да се измие с обилно количество вода! Виж раздел 6.6.

Преди употреба разтворът да се провери визуално. Да се прилагат само разтвори без наличие на частици в тях!

4.3. Противопоказания

Ebetrexat е противопоказан при:

- данни за свръхчувствителност към Methotrexat или някоя от съставките на лекарствения продукт;
- чернодробна недостатъчност. (виж раздел 4.2.);
- алкохолизъм;
- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min. – виж раздел 4.2.);
- съществуващи кръвни дискразии, като хипоплазия на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения или значителна анемия;
- сериозна, остра или хронична инфекция като туберкулоза или СПИН, язви в устната кухина и активна гастроинтестинална язва
- бременност и кърмене (виж раздел 4.6);
- едновременно прилагане на живи ваксини.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Ebetrexat се прилага веднъж седмично!

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, с цел незабавно откриване и преценка на евентуалните токсични ефекти и нежелани лекарствени реакции. Methotrexate трябва да се прилага само от квалифициран лекар с опит в антиметаболитна терапия. Поради възможност от тежки или дори фатални токсични реакции, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалните рискове при лечение и съответните мерки за безопасност. Дози, превишаващи 20 mg/седмично се свързват със значително повишаване на токсичността, по-специално костно-мозъчна супресия.

Докладвано е, че Methotrexate причинява нарушения във фертилитета, олигоспермия, менструални смущения и аменорея при хора, по време на и малко след прекъсване на терапията. 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 (виж раздел 4.6.).

Препоръчани изследвания и мерки за безопасност

Преди началото на лечението с Methotrexat или възобновяване на терапията след пауза:

- цялостен кръвен тест и диференциално броене, определяне на чернодробни ензими, билирубин, серумен албумин, рентгенограма на гръден кош, бъбречни функционални тестове. Ако е клинично показано, трябва да се изключат туберкулоза и хепатит.

По време на терапията (поне веднъж месечно през първите 6 месеца и на всеки 3 месеца след това):

Прилагане на по-високи дози изисква повишена честота на проследяване на пациента.

1. Преглед на устата и гърлото за наличие на лигавични промени.

2. Цялостен кръвен тест и диференциално броене. Потискане на хемопоезата, вследствие на проведено 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. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да докладват всички белези и симптоми на предполагаема инфекция. Пациенти, приемащи едновременно хематотоксични лекарствени продукти (напр. Leflunomide) трябва да бъдат внимателно проследени чрез съответни тестове за броя на левкоцити и тромбоцити.

3. Чернодробни функционални тестове: особено внимание трябва да се обърне на евентуална поява на чернодробна токсичност. 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 абномалии би следвало нормално да отзвучат до две седмици, след което лечението, по преценка на лекаря, може да се възобнови. Няма доказателства, подкрепящи използването на чернодробна биопсия за проследяване на чернодробната токсичност при ревматоидни индикации.

При пациенти с псориазис, използването на чернодробна биопсия преди и по време на терапията е дискуссионно. Необходимо е по нататъшно проучване за установяване дали чрез серийни чернодробни химични тестове или пропептид тип III колаген може да се открие хепатотоксичност. Оценка трябва да се прави за всеки отделен случай и да се диференцира между пациенти без и пациенти с рискови фактори като прекомерна употреба на алкохол, постоянно покачване на чернодробните ензими, история на чернодробно заболяване, фамилно унаследено чернодробно заболяване, диабет, затлъстяване, история на продължително въздействие на хепатотоксични продукти или химикали, продължително лечение с Methotrexate или кумулативни дози от 1,5 g или повече.

Проследяване на чернодробни ензими в серум: докладвано е за временно повишаване на трансаминазите в два или три пъти над нормалните горните нива при честота от 13-20% от пациентите. В случай на постоянно повишение на чернодробните ензими е необходимо да се намали дозата или терапията да бъде прекратена.

Поради потенциалните токсични ефекти върху черния дроб, трябва да се избягва прилагането на лекарствени продукти с хепатотоксичен ефект по време на лечението с Methotrexate освен ако не е необходимо. Да се прекрати или намали значително консумацията на алкохол (виж. раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия) При пациенти, приемащи в комбинация хепатотоксични лекарствени продукти (напр. Leflunomide), трябва да бъдат внимателно проследени чернодробните ензими. Това се изисква и по време на едновременното приложение на хематотоксични лекарствени продукти (напр. Leflunomide).

4. Изисква се мониториране на бъбречната функция посредством бъбречни функционални тестове и уриноанализ (виж също раздел 4.2. и 4.3.).

Тъй като Methotrexate се елиминира основно през бъбреците, може да се очаква повишена серумна концентрация при бъбречна недостатъчност, която основно се проявява в тежки нежелани реакции.

В случаите, когато бъбречната функция може да бъде изложена на риск (напр. при пациенти в напреднала възраст) е необходимо да повишена честота на мониториране. Особено в случаи на едновременно прилагане на лекарствени продукти, които могат да повлияят елиминирането на Methotrexate и да увреждат бъбреците (например нестероидни противовъзпалителни) или могат потенциално да доведат до нарушение на хемопоезата. Дехидратацията може да усилва токсичността на Methotrexate.

5. Дихателна система: докладвано е за развитие на остра интерстициална пневмония, често съпроводена е еозинофилия, като са констатирани случаи с фатален изход. Симптомите обикновено включват задух, кашлица (особено непродуктивна суха кашлица) и треска. Това налага пациентите да бъдат проследявани при всяка следваща визита. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от развитие на пневмония и посъветвани да се обърнат към лекуващия лекар в случаи на поява на постоянна кашлица или задух.

Прилагането на Methotrexate трябва да се преустанови при пациенти с пулмонарни симптоми. Необходимо е проведе изследване (включително рентгенограма на гръден кош) за да се изключи евентуална инфекция. Ако прилагането на Methotrexate предизвика белодробно заболяване, необходимо е да се започне лечение с кортикостероиди и терапията с Methotrexate да не се подновява.

При наличие на белодробни симптоми, терапията с Methotrexate се преустановява. Пневмония може да се наблюдава при всякакви дози Methotrexate.

6. Methotrexat може, поради неговия ефект върху имунната система, да понижи имунния отговор на ваксината. Особено внимание трябва да се обърне на неактивни, хронични инфекции (напр. Херпес зостер, туберкулоза, хепатит В или хепатит С) поради възможност за тяхното активиране. Едновременно прилагане на живи ваксини е противопоказно.

При прилагане на ниски дози Methotrexate се съобщава за поява на малигнени лимфоми. В този случай терапията трябва да се преустанови. В случай, че лимфома не покаже признаци на спонтанна регресия е необходимо започване на цитотоксична терапия.

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

Появата на диария и улцеративен стоматит е индикация за прекъсване на лечението поради опасност от развитие на хеморагичен ентерит и смърт вследствие на перфорация на червата.

Лекарствени продукти, съдържащи витамини или фолиева киселина, фолинова киселина или техни деривати, е възможно да намалят ефективността на Methotrexat.

7. Не се препоръчва използването на лекарствения продукт при деца под 3-годишна възраст, поради недостатъчно данни за ефективност и безопасност. (виж раздел 4.2.).

При едновременно облъчване с ултравиолетови лъчи е възможно влошаване на състоянието на псориазичните плаки. Отбелязани са рецидиви както при радиационни, така и при слънчеви кожни увреждания.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза и може да се счита за продукт "без съдържание на натрий".

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При тестове с животни е установено, че нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, включително салицилова киселина, могат да намалят тубуларната секреция на Methotrexate и съответно да увеличат неговата токсичност. В клинични изпитвания при пациенти с ревматоиден артрит, при които са прилагани едновременно нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти и салицилова киселина, и Methotrexate не е наблюдавано повишаване на нежеланите лекарствени реакции. Лечението на ревматоиден артрит с такива лекарствени продукти, по време на терапията с Methotrexate се провежда само под контрол на лекуващия лекар.

Редовната употреба на алкохол и прилагането на хепатотоксични лекарствени продукти повишава възможността от хепатотоксични ефекти от страна на Methotrexate.

Пациенти, приемащи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти по време на лечението с Methotrexate (например leflunomide, azathioprine, sulphasalazine и retinoids), трябва внимателно да бъдат проследявани за възможно повишаване на хепатотоксичността. Да се избягва употребата на алкохол по време на лечението с Ebetrexat.

Особено внимание да се обърне на взаимодействието на Methotrexate с антиконвулсни продукти (редуциращи нивата на Methotrexate в кръвта) и 5- fluorouracil (повишаване на $t_{1/2}$ на 5- fluorouracil).

Свързаният с плазмените протеини Methotrexate може да бъде изместен от салицилати, фенилбутазон, фенитоин, барбитурати, транквилизати, орални контрацептиви, тетрациклини, деривати на амидопирин, сулфонамиди и р-аминобензойна киселина, което да доведе до повишена бионаличност на Methotrexate (индиректно повишаване на дозата).

Probenecid и леки органични киселини могат да намалят тубуларната секреция на Methotrexate, като по този начин да увеличат индиректно дозата Methotrexate.

В индивидуални случаи, антибиотици като пеницилини, глюкопептиди, сулфонамиди, ципрофлоксацин и цефалотин могат да намалят бъбречния клирънс на Methotrexate. Повишените серумни нива на Methotrexate може да доведат до повишена хематологична и гастроинтестинална токсичност.

Перорални антибиотици като tetracyclines, chloramphenicol и неабсорбиращи се широкоспектърни антибиотици могат да редуцират чревната абсорбция на Methotrexate или да нарушат ентерохепталното кръвообращение чрез инхибиране на чревната флора или подтискане на бактериалния метаболизъм.

При (пре-) медикация с лекарствени продукти с нежелани лекарствени реакции, засягащи костния мозък (напр. sulfonamides, trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol, pyrimethamine) съществува риск от ясно изразени хематопоеични нарушения по време на терапия с Methotrexate.

Едновременното приложение на лекарствени продукти, водещи до фолатна дефицитност (напр. sulfonamides, trimethoprim/sulfamethoxazole) може да доведе до повишаване на токсичността на Methotrexate. Особено внимание трябва да се обърне на пациенти, страдащи от дефицит на фолиева киселина. От друга страна, съпътстващо приложение на съдържащи фолинова киселина лекарствени продукти или витамини, които съдържат фолиева киселина или деривати могат да нарушат ефективността на Methotrexate.

При едновременното приложение на Ebetrexat и базово лечение (напр. злато съдържащи съединения, penicillamine, hydroxychloroquine, sulphasalazine, azathioprine, cyclosporine) не се очаква повишаване на токсичните ефекти на methotrexate.

Инхибитори на протонната помпа

При едновременното приложение на Ebetrexat и инхибитори на протонната помпа (напр. omeprazole или pantoprazole) може да се наблюдават следните взаимодействия: приложение на Ebetrexat и omeprazole води до забавяне на бъбречното елиминиране на of Methotrexate; било е докладвано в един случай за подтискане на бъбречното елиминиране на метаболита 7-hydroxymethotrexate, съпроводено с миалгия и изтръпване при комбинирано приложение на Methotrexate и pantoprazole.

Въпреки, че комбинацията от Methotrexate и sulfasalazine може да усилва ефикасността на methotrexate чрез sulfasalazine свързаното подтискане на синтеза на фолиевата киселина и по този начин да доведе до повишен риск от усилване на нежеланите реакции, това е било наблюдавано при отделни пациенти в няколко клинично проучвания.

Methotrexate може да намали клирънса на theophylline. Необходимо е проследяване на кръвните нива на theophylline при едновременно приложение с Methotrexate.

Да се избягва прекомерната консумация на кофеин- или теофилин- съдържащи напитки (напр. кафе, кафе-содови напитки, черен чай) по време на терапията с Methotrexate, поради възможност за понижаване на ефективността на Methotrexate тъй като съществува възможност за взаимодействие между methotrexate и methylxanthines на аденозиновите рецептори.

При едновременното ползване на Methotrexate и leflunomide може да се повиши рискът от панцитопения. Methotrexate води до повишаване на плазмените нива на mercaptopurines. Следователно се налага приспособяване на дозата.

С голяма внимание да се прилага комбинирана терапия на Methotrexate с имуно-модулиращи агенти при ортопедични операции, където предразположението към инфекции е високо.

Да се вземе под внимание забавения клирънс на Methotrexate при комбинация с цитостатични продукти.

Поради възможните ефекти върху имунната система, Methotrexate може да изопачи тестове на ваксини (имунологични процедури за установяване на имунни реакции). Methotrexate е противопоказан при едновременно прилагане на живи ваксини (виж раздел 4.3.).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Methotrexate е противопоказан по време на бременност (виж раздел 4.3). При някои животински видове е установено, че Methotrexate предизвиква репродуктивна токсичност, особено по време на първия триместър (виж. Раздел 5.3.). Установено е, че Methotrexate има тератогенен ефект. Докладвано е, че причинява смърт на плода и/или вродени увреждания. При ограничен брой бременни (42) е установен повишен риск (1:14) от малоформации (краниали, кардиоваскуларни). Ако терапията с Methotrexate се преустанови преди забременяване, докладвано е за нормално развитие на бременността.

Преди започване на терапията при жени в репродуктивна възраст трябва да се предприемат всички подходящи мерки за изключване на евентуална бременност. Не трябва да се забременява по време на терапията с Methotrexate. По време на лечението с Methotrexate и най-малко 6 месеца след прекратяването ѝ се препоръчва на пациентите във фертилна възраст да вземат сигурни контрацептивни мерки (виж раздел 4.4.). В случай, че пациентът забременее по време на терапията с Methotrexate, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалния риск по отношение на плода.

Установено е, че Methotrexate е генотоксичен. По тази причина, потенциалното забременяване трябва да бъде дискутирано с пациентите в репродуктивна възраст преди началото на терапията. Мъжете трябва да бъдат посъветвани за възможността за консервиране на сперма преди започване на терапията.

Кърмене: Methotrexate преминава в майчиното мляко и поради риск от развитие на токсичност у кърмачето лечението с Methotrexate е противопоказно по време на кърмене (виж раздел 4.3.). Кърменето трябва да се преустанови преди началото на лечението.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможно е влошаване на способността на пациентите за шофиране или работа с машини, поради нежелани ефекти върху централната нервна система като замаяност и умора.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Счита се, че появата и тежестта на нежеланите реакции са свързани с честотата и дозата на приложение на Methotrexate, при все че тежки нежелани реакции са възможни и при ниски дози. Необходимо е внимателно проследяване на пациентите през кратки интервали.

Повечето нежелани реакции са обратими ако се установят рано. При поява на нежелани реакции, дозата трябва да се намали или терапията да се преустанови като се предприемат съответните мерки за неутрализиране на нежеланите ефекти (виж раздел 4.9.). терапията с Methotrexate трябва да се възобнови с голямо внимание и при ясно определяне на необходимостта от нея, като се вземе под внимание възможността за възобновяване на токсичността.

Честотата на нежеланите реакции се определя като: 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 ($< 1/10,000$), неизвестно (не може да бъде оценено от съществуващите данни).

Допълнителна информация е приложена след таблицата.

При всяка категория в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

От време на време се наблюдават локални нежелани реакции на мястото на приложение (чувство на изгаряне) или увреждане (формиране на гноен процес, разрушване на мастна тъкан) при интрамускулно приложение на methotrexate.

Подкожното приложение на methotrexate се понася добре. Наблюдавани са само слаби кожни реакции, като те намаляват по време на лечението.

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации*					Сепсис, инфекции (в някой случаи с фатален изход), инфекции, причинени от цитомегален вирус
Сърдечни нарушения				Перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада	
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи*		Левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия	Панцитопения, агранулоцитоза, хематопоеични и нарушения.	Мегалобластна анемия.	Тежко потискане на костния мозък, апластична анемия, лимфопролиферации

					нарушения (частично обратими), еозинофилия и неутропения.
Нарушения на имунната система*					Имуносупресива на хипергамаглобулинемия.
Нарушения на метаболизма и храненето					
Психични нарушения					insomnia
Нарушения на нервната система*		Главоболие, умора, сънливост.	Световъртеж, депресия, объркване, припадъци.	тежко нарушено зрение, промени в настроението.	Болка, мускулна астения или парези на крайниците, промяна във вкуса (метален вкус), менингит (парализа, повръщане), остър асептичен менингит.
Нарушения на очите				Визуални нарушения	Конюнктивит, ретинопатия
Нарушения на ухото и лабиринта					
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Индивидуални случаи на лимфом; при прекъсване на терапията methotrexate – се наблюдава изчезване в много от случаите. При проведено неотдавна проучване не е установено, че терапията с methotrexate повишава случаите на лимфома.		
Съдови нарушения				Ниско кръвно налягане, тромбоемболични прояви (включващи артериална и мозъчна	

				тромбоза, тромбофлебит, дълбока тромбоза на вените, ретинални тромбоза на вените, пулмонарен емболизъм)	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Пулмонарни усложнения поради интерстициален алвеолит/пневмотит и случаи с фатален изход. Типични синдроми са: общо заболяване, суха, дразнеща кашлица, задух, болка в гърдите, треска. Терапията с Ebetrexт трябва да се прекрати незабавно, в случаи, че такива усложнения се очакват. Инфекции (включително пневмония) не трябва да се допускат.	Пулмонарна фиброза.	Фарингит, апнея, бронхиална астма.	Pneumocystis пневмония карини, задух, хронична обструктивна белодробна болест. Наблюдавани са инфекции, включващи пневмония. Плеврален излив.
Стомашно-чрени нарушения*	Загуба на апетит, гадене, повръщане, абдоминална болка, мукозит (по-специално през първите 24-48 часа след прилагането на Methotrexate). Стоматит, киеселини.	Диария по-специално през първите 24-48 часа след прилагането на Methotrexate	Гастроинтестинални язви и кървене.	Ентерит, гингивит, малабсорбция.	Токсичен мегаколон.
Хепато-билиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими (АЛТ, АСАТ, алкална фосфатаза и билирубин).		Развитие на мастна трансформация, фиброза и цирроза (наблюдава се често независимо от периодично проследените нормални стойности на чернодробните	Остър хепатит и хепатотоксичност.	Наново активиране на хроничен хепатит, остра чернодробна атрофия. Наблюдавани са herpes simplex, хепатит и чернодробна недостатъчност (виж бележките относно

			ензими), диабетен метаболизъм, намаляване на серумния албумин.		чернодробна биопсия в раздел 4.4.)
		Екзема, еритема, сърбеж.	Уртикария, фоточувствителност, промени в пигментацията на кожата, загуба на коса, увеличаване на ревматичните възли, влошаване на псориазичните плаки, herpes zoster, тежки токсични реакции: васкуларен обрив на кожата синдром на Stevens- Johnson, епидемална некролиза (синдром на Lyell)	Увеличени пигментни промени на ноктите, акне, екхомози, еритема мултофорте, кожни еритематозни обриви.	. Остра паронихия, фурункулоза. Докладвани са nocardiosis, histoplasma и Cryptococcus Остра паронихия, фурункулоза, telangiectasia. Докладвани са nocardiosis, хистоплазма и cryptococcus mycosis. Алергичен васкулит, хидраденит
			Артралгия, миалгия, остеопороза.	непълна фрактура на костите.	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Възпаление и язва на пикочния мехур (възможно с хематурия), дизурия.	Бъбречна недостатъчност , олигоурия, анурия, азотемия.	Протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			тежки алергични реакции, прогресиращи до анафилактичен шок.		Треска, нарушено здравяване на рани.
Изследвания					
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Възпаление и язви на вагината.		Загуба на либидо, импотентност, олигоспермия, нарушена менструация,

					вагинални секрети, безплодие.
--	--	--	--	--	-------------------------------

4.9. Предозиране

а) Симптоми на предозиране

Токсичността на Methotrexate най-вече засяга хематопоеичната и гастроинтестиналната системи. Симптомите включват левкоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, неутропения, подтискане на костния мозък, мукоза, стоматит, язви в устата, гадене, повръщане, гастроинтестинални язви и гастроинтестинално кървене. При някои пациенти не се наблюдават симптоми на предозиране.

Докладвано е за случаи с фатален изход поради сепсис, септичен шок, бъбречна недостатъчност и апластична анемия.

б) Терапевтични мерки при предозиране

Calcium folinate е специфичен антидот, използван за неутрализиране на непосредствените токсични ефекти на Methotrexate.

В случаи на инцидентно предозиране, до един час трябва да се приложи интравенозно или интрамускулно Calcium folinate в еднаква или по-висока от приложената доза Methotrexate и да се продължи прилагането на антидота до достигане на плазмени концентрации на Methotrexate по-ниски от 10⁻⁷ mol/l.

В случаи на масивно предозиране, може да се наложи хидратиране и уринарна алкализация, с цел да се предотврати преципитирането на Methotrexate и/или неговите метаболити в бъбречните тубули. Хемодиализа или перитонеална диализа не са показали, че подобряват елиминирането на Methotrexate. Докладвано е, че ефективно почистване от Methotrexate се наблюдава при периодична хемодиализа с използван на високотечен диализатор.

При пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен младежки идиопатичен артрит, псориазен артрит или psoriasis vulgaris, прилагането на фолиева или фолинова киселина може да намали токсичността на Methotrexate (гастроинтестиналните симптоми, възпаление на лигавицата на устата, загуба на коса и повишаване на чернодробните ензими), виж раздел 4.5. Преди използване на продукти, съдържащи фолиева киселина се препоръчва проследяване на нивата на vitamin B₁₂, поради факта, че фолиевата киселина може да прикрие съществуващ недостиг на vitamin B₁₂, особено при пациенти над 50 години.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други имуносупресори; аналози на фолиевата киселина. АТС-code: L04AX03; L01BA01

Methotrexate е антагонист на фолиевата киселина, който принадлежи към групата цитотоксични агенти, известни като антиметаболити. Действа чрез компетативно инхибиране на ензима дихидрофолатредуктаза, като по този начин пречи на ДНК синтезата. Все още не е установено дали ефективността на Methotrexate при лечението на псориазис, псориазен артрит и хроничен полиартрит се дължи на противовъзпалителния или имуносупресивния ефект и доколко метотрексат-индуцираното повишаване на екстрацелуларната концентрация на аденозин на възпалените места допринася за тези ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства

При орално приложение Methotrexate се абсорбира от гастроинтестиналния тракт. При прилагане на Methotrexate в ниски дози ($7.5\text{mg}/\text{m}^2$ to $80\text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност) се наблюдава бионаличност от приблизително 70%, въпреки че са възможни значителни интер и интра вариации (25-100%). Плазмени пикови концентрации се достигат за 1-2 часа. При подкожно, интравенозно и интрамускулно приложение се наблюдава аналогична бионаличност. Около 50% от Methotrexate в серума е свързан с плазмените протеини. При неговото разпределение в телесните тъкани, високи концентрации под формата на полуглутамати се откриват в черния дроб, бъбреците и далака, които могат да се запазят за седмици или месеци. При прилагане на ниски дози, Methotrexate преминава в ликвора в минимални количества; при високо дозиране ($300\text{mg}/\text{kg}$ телесна маса) е установена концентрация между 4 и $7\ \mu\text{g}/\text{ml}$ в ликвора. Установен е среден терминален полуживот от 6-7 часа, като се наблюдават значителни колебания от 3 до 17 часа. При пациенти с плеврален излив и асцит терминалният полуживот може да бъде удължен до 4 пъти над нормалната продължителност. Приблизително 10% от приложения Methotrexate се метаболизира интрахептално. Основният метаболит е 7-хидроксиметотрексат. Основният път на елиминиране, предимно в непроменена форма, е бъбречния чрез гломерулна филтрация и активна секреция в проксималните тубули. Приблизително 5-20% от Methotrexate и 1-5% от 7-хидроксиметотрексат се елиминират чрез жлъчката. Съществува ясно изразен ентерохептален кръвен поток. В случай на бъбречна недостатъчност се наблюдава значително забавяне в елиминирането. Не е известно за понижено елиминиране при наличие на чернодробна недостатъчност. Methotrexate преминава през плацентната бариера при плъхове и маймуни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

При изследване на хронична токсичност при мишки, плъхове и кучета са установени токсично ефекти под формата на гастроинтестинални лезии, миелосупресия и хепатотоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Не са установени доказателства за туморогенен потенциал на Methotrexate при дългострочни проучвания при плъхове, мишки и хамстери. Methotrexate причинява геномни и хромозомни мутации както *in vitro* така и *in vivo*. Допуска се мутагенен ефект при хора.

Репродуктивна токсичност

Установени са терагогенни ефекти при плъхове, мишки, зайци и котки. При маймуна резус не са установени малформации, сравними с тези при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид за рН регулиране
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Не са проведени проучвания за съвместимост. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

18 месеца. Този лекарствен продукт трябва да бъде използван веднага след отваряне. Виж раздел 6.6.

6.4. Специални условия на съхранение

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

6.5. Данни за опаковката

Ebetrexat е наличен в предварително напълнени спринцовки от безцветно стъкло (Тип I според Европейската фармакопея) с обем 2,25 ml с еластомерен накрайник и бутало с еластомерен стопер.

Всяка кутия съдържа 1,4 или 5 предварително напълнени спринцовки с 1 ml, 1,25 ml и 1,5 ml инжекционен разтвор, игла за еднократна употреба и алкохолни тампони.

Не всички разфасовки могат да бъдат на пазара.

6.6. Инструкции при употреба

Да се съблюдават указанията за работа с цитотоксични лекарствени продукти!

Бременни не трябва да работят и/или прилагат с лекарствения продукт.

За еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожава.

Всяко неизползвано количество от лекарствения продукт или материали използвани при неговото прилагане трябва да бъдат унищожени в съгласие с местните разпоредби.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА