

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Намаксир 2,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Namaxir 2,5 mg solution for injection in pre-filled syringe

Намаксир 7,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Namaxir 7,5 mg solution for injection in pre-filled syringe

Намаксир 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Namaxir 10 mg solution for injection in pre-filled syringe

Намаксир 15 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Namaxir 15 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Намаксир 2,5 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,33 ml съдържа 2,5 mg метотрексат (*methotrexate*).

Намаксир 7,5 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,30 ml съдържа 7,5 mg метотрексат (*methotrexate*).

Намаксир 10 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,40 ml съдържа 10 mg метотрексат (*methotrexate*).

Намаксир 15 mg: Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,38 ml съдържа 15 mg метотрексат (*methotrexate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекционен разтвор)

Бистър, жълто-оранжев разтвор без видими частици

Осмоалитет: 280 – 320 mOsm/kg
pH: 7,0 – 9,0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаксир е показан за лечение на

- активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти;
- полиартритни форми на тежък, активен ювенилен идиопатичен артрит, който не се повлиява от нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС);
- тежък, резистентен инвалидизиращ псориазис, който не се повлиява от други форми на

SE/H/1416/01-05/LB/005

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160190191192193
Разрешение № BG (MAC) MP-46490-46497
Одобрение № 11-07-2019



терапия, като например фототерапия, PUVA и ретиноиди, и тежка форма на псориазичен артрит при възрастни пациенти.

- лека до умерена степен на болест на Крон или самостоятелно, или в комбинация с кортикостероиди при възрастни пациенти, които не се повлияват или са с непоносимост към тиопурины.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Намаксир трябва да се предписва само от лекари, които са запознати с различните характеристики на лекарствения продукт и с неговия начин на действие. Рутинно приложението трябва да се извършва от здравни специалисти. Ако клиничната ситуация позволява, лекуващия лекар може, в определени случаи, да делегира подкожното приложение на самите пациенти. В тези случаи е задължително лекарят да предостави подробни указания за приложение. Намаксир се инжектира **веднъж седмично**.

Пациентът трябва да бъде изрично осведомен, че приложението е **веднъж седмично**. Препоръчително е да се определи конкретен подходящ ден от седмицата като ден за инжектиране.

Елиминирането на метотрексат е намалено при пациенти с трето пространство на разпределение (асцит, плеврален излив). Такива пациенти се нуждаят от особено внимателно наблюдение за поява на токсичност, и в някои случаи е необходимо понижаване на дозата или прекратяване на приложението на метотрексат (вж. точки 5.2 и 4.4).

Дозировка при възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg метотрексат **веднъж седмично**, която се прилага подкожно. В зависимост от индивидуалната активност на заболяването и поносимостта от страна на пациента, началната доза може да се повишава постепенно със стъпка от 2,5 mg на седмица. По принцип не трябва да се надвишава седмична доза от 25 mg. Въпреки това, дози над 20 mg/седмица са свързани със значително увеличение на токсичността, особено с потискане на костномозъчната функция. Отговор към лечението може да се очаква след около 4-8 седмици. При постигане на терапевтично желан резултат, дозата трябва да се понижава постепенно до най-ниската възможна ефективна поддържаща доза.

Дозировка при деца и юноши под 16 години с полиартритни форми на ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 10-15 mg/m² телесна повърхност (BSA)/**веднъж седмично**, която се прилага подкожно. При случаи, които са рефрактерни на терапия седмичната доза може да се повиши до 20 mg/m² телесна повърхност/**веднъж седмично**. Все пак, ако дозата се повиши, е необходима повишена честота на проследяване.

Пациенти с ЮИА трябва винаги да бъдат насочвани към ревматолог, специалист в лечението на деца/юноши.

Употребата при деца < 3 годишна възраст не се препоръчва, тъй като няма достатъчно налични данни за ефикасност и безопасност за тази популация (вж. точка 4.4).

Дозировка при пациенти с псориазис вулгарис и псориазичен артрит

Препоръчително е една седмица преди началото на терапията да се приложи парентерално тест доза от 5 – 10 mg, за да се открият идиосинкрални нежелани реакции. Препоръчителната начална доза е 7,5 mg метотрексат **веднъж седмично**, приложени подкожно. Дозата трябва да се повишава постепенно, но по принцип не трябва да надвишава седмична доза от 25 mg метотрексат. Дози, надвишаващи 20 mg на седмица могат да бъдат свързани със значително повишаване на токсичността, особено костномозъчна супресия. Отговор към лечението обикновено може да се очаква след около 2-6 седмици. При постигане на терапевтично желан резултат, дозата трябва да се понижава постепенно до най-ниската възможна ефективна поддържаща доза.



Дозировка при пациенти с болест на Крон

- Индукционно лечение:
25 mg/седмица, които се прилагат подкожно.
Отговор към лечението може да се очаква след около 8 до 12 седмици.
- Поддържащо лечение:
15 mg/седмица, които се прилагат подкожно.

Няма достатъчно опит в педиатричната популация, за да се препоръча Намаксир за лечение на болестта на Крон при тази популация.

Максимална седмична доза

Дозата трябва да се повишава според случая, но по принцип не трябва да надвишава максималната препоръчителна седмична доза от 25 mg. В някои случаи по изключение може да е клинично оправдано прилагане на по-висока доза, но не трябва да се превишава максималната седмична доза от 30 mg метотрексат, тъй като токсичността ще се увеличи значително.

Пациенти с бъбречно увреждане

Намаксир трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция. Дозата трябва да се адаптира, както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза
> 60	100 %
30 – 59	50 %
< 30	Намаксир не трябва да се използва

Вижте точка 4.3

Пациенти с чернодробно увреждане

Метотрексат трябва да се прилага с повишено внимание, ако изобщо се прилага, при пациенти с тежко настоящо или предишно чернодробно заболяване, особено ако се дължи на алкохол. Метотрексат е противопоказан, ако билирубинът е > 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

За пълния списък противопоказания вижте точка 4.3.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст трябва да се има предвид понижаване на дозата, поради намалена чернодробна и бъбречна функция, както и поради по-ниски фолатни запаси, които се наблюдават с повишаване на възрастта.

Употреба при пациенти с трето пространство на разпределение (плеврални изливи, асцит)

Тъй като при пациенти с трето пространство на разпределение времето на полуелиминиране на метотрексат може да се удължи до 4 пъти над нормалната продължителност, в някои случаи може да се наложи прекратяване на приложението на метотрексат (вж. точки 5.2 и 4.4).

Начин на приложение

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба.
Намаксир инжекционен разтвор може да се прилага подкожно.

Общата продължителност на лечението се определя от лекуващия лекар.

За допълнителни инструкции за употреба и работа вижте точка 6.6.



Забележка:

Ако се преминава от перорален прием към парентерално приложение може да е необходимо понижаване на дозата поради вариабилната бионаличност на метотрексат след перорално приложение.

Може да се обмисли добавяне на фолиева киселина съгласно настоящите ръководства за лечение.

4.3 Противопоказания

Намаксир е противопоказан в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2),
- злоупотреба с алкохол,
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min, вижте точка 4.2 и точка 4.4),
- предшестващи кръвни дискразии, като костномозъчна хипоплазия, левкопения, тромбоцитопения, или тежка анемия,
- сериозни, остри или хронични инфекции, като туберкулоза, HIV или други синдроми на имуноен дефицит,
- язви на устната кухина и установена стомашно-чревна язвена болест,
- бременност и кърмене (вж. точка 4.6),
- едновременно ваксиниране с живи ваксини (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат ясно информирани, че лечението трябва да се прилага **веднъж седмично**, не всеки ден.

Пациентите, подложени на терапия трябва се наблюдават по подходящ начин, така че признаците на възможните токсични ефекти или нежелани реакции да могат да се открият и оценят с минимално закъснение. Ето защо метотрексат трябва да се прилага само от или под наблюдението на лекари, чиито знания и опит включват употребата на антиметаболитна терапия. Поради възможността от поява на сериозни или дори фатални токсични реакции, пациентът трябва да бъде напълно информиран от лекаря за съответните рискове и препоръчаните мерки за безопасност.

Препоръчителни прегледи и мерки за безопасност

Преди започване или възобновяване на терапия с метотрексат, след период на почивка:

Пълна кръвна картина с диференциално броене и тромбоцити, чернодробни ензими, билирубин, серумен албумин, рентгенография на гръден кош и изследвания на бъбречната функция. При клинични показания да се изключат туберкулоза и хепатит.

По време на лечението (най-малко веднъж месечно през първите шест месеца и на всеки три месеца след това):

При повишаване на дозата трябва също да се извършва често проследяване.

1. Преглед на устната кухина и гърлото за промени по лигавицата.
2. Пълна кръвна картина с диференциално броене и тромбоцити. Потискането на хемопоезата, предизвикано от метотрексат може да възникне внезапно и при **високи** безопасни дози. Всеки силен спад в броя на левкоцитите или тромбоцитите е показание за незабавно спиране на лекарствения продукт и прилагане на подходяща поддържаща терапия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всички признаци



симптоми, които са показателни за инфекция. Пациентите, на които се прилагат същевременно хематотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид) трябва да бъдат внимателно наблюдавани чрез проследяване на кръвната картина и тромбоцитите.

3. Изследвания на чернодробната функция: Особено внимание трябва да се обърне на появата на чернодробна токсичност. Лечение не трябва да се започва или трябва да се преустанови, ако има някаква, или възникне по време на терапията, аномалия в изследванията на чернодробната функция или при чернодробната биопсия. Такива отклонения трябва да се нормализират в срок от две седмици, след което лечението може да се възобнови по преценка на лекаря. При ревматологични показания липсват доказателства в подкрепа на използването на чернодробна биопсия за мониториране на чернодробната токсичност.

За пациенти с псориазис необходимостта от чернодробна биопсия преди и по време на терапията е спорен. Необходими са допълнителни изследвания, за да се установи дали серийните чернодробни биохимични изследвания или пропептида на колаген тип III могат да открият хепатотоксичност в достатъчна степен. Оценката трябва да се извършва за всеки отделен случай и се разграничава между пациентите без рискови фактори и пациентите с рискови фактори, като предхождаща ексцесивна употреба на алкохол, персистиращо повишаване на чернодробните ензими, анамнеза за чернодробно заболяване, фамилна анамнеза за наследствено чернодробно заболяване, захарен диабет, затлъстяване и анамнеза за значителна експозиция на хепатотоксични лекарства или химикали и продължително лечение с метотрексат или с кумулативни дози от 1,5 g или повече.

Изследване на чернодробните ензими в серума: временно повишение на трансминазите два или три пъти над горната граница на нормата е съобщавано от пациенти с честота от 13-20%. В случай на постоянно увеличаване на чернодробните ензими, трябва да се обмисли понижаване на дозата или прекратяване на терапията.

Поради потенциално токсичния му ефект върху черния дроб, по време на лечение с метотрексат не трябва да се приемат допълнително хепатотоксични лекарствени продукти, освен ако не е абсолютно необходимо и употребата на алкохол трябва да се избягва или силно да се ограничи (вж. точка 4.5). Трябва да се извършва по-стриктно проследяване на чернодробните ензими при пациенти, които същевременно приемат други хепатотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид). Същото трябва да се има предвид при едновременното приложение на хематотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид).

4. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез изследвания за бъбречната функция и анализ на урината (вж. точки 4.2 и 4.3).

Тъй като метотрексат се елиминира главно чрез бъбреците, при бъбречно увреждане трябва да се очакват повишени плазмени концентрации, което може да доведе до сериозни нежелани реакции.

Когато бъбречната функция може да е компрометирана (напр. при пациентите в старческа възраст), проследяване трябва да се извършва по-често. Това се отнася особено в случай, че се прилагат едновременно лекарствени продукти, които оказват влияние върху елиминирането на метотрексат, причиняват увреждане на бъбреците (напр. нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) или които могат потенциално да доведат до увреждане на хемопоезата. Дехидратацията може също така да засили токсичността на метотрексат.

5. Оценка на дихателната система: Трябва да се внимава за симптоми на увреждане на белодробната функция и, ако е необходимо, да се извърши функционално белодробно изследване. Белодробното засягане изисква бърза диагноза и прекратяване на



метотрексат. Белодробни симптоми (особено суха, непродуктивна кашлица) или неспецифичен пневмонит, настъпили по време на терапия с метотрексат може да са показатели за потенциално опасна лезия и изискват прекъсване на лечението и внимателно изследване. Може да възникне остър или хроничен интерстициален пневмонит, често свързан с еозинофилия в кръвта, като са съобщавани и смъртни случаи. Въпреки клиничната вариабилност, типичният пациент с предизвикано от метотрексат белодробно заболяване е с повишена температура, кашлица, диспнея, хипоксемия, и наличие на инфилтрат при рентгенография на гръдния кош и трябва да се изключи инфекция. Белодробното засягане изисква бърза диагноза и преустановяване на лечението с метотрексат. Това увреждане може да се наблюдава при всички дози.

Освен това се съобщава за пулмонална алвеоларна хеморагия, когато метотрексат се използва за ревматологични и свързани с тях показания. Това събитие може също да е свързано с васкулит и други коморбидности. Трябва да се обмислят своевременни изследвания при съмнение за пулмонална алвеоларна хеморагия за потвърждаване на диагнозата.

6. Поради ефекта му върху имунната система метотрексат може да наруши отговора към ваксинация и да окаже влияние върху резултата от имунологични тестове. Необходимо е също особено повишено внимание при наличие на неактивни, хронични инфекции (напр. херпес зостер, туберкулоза, хепатит В или С) поради евентуално активиране. По време на терапия с метотрексат не трябва да се извършва ваксинация с живи ваксини (вж. точки 4.3 и 4.5).

При пациенти, приемащи ниски дози метотрексат могат да възникнат злокачествени лимфоми, като в този случай терапията трябва да се преустанови. Ако лимфомът не показва признаци на спонтанна регресия, се налага започване на цитотоксична терапия.

Съобщава се, че едновременното прилагане на фолатни антагонисти, като триметоприм/сулфаметоксазол в редки случаи причинява остра мегалобластна панцитопения (вж. точка 4.5).

При терапия с метотрексат могат да се появят повторни реакции на радиационно индуциран дерматит и слънчево изгаряне (recall-реакция). Псориазичните лезии могат да се обострят при UV-облъчване и едновременно приложение на метотрексат.

Елиминирането на метотрексат е намалено при пациенти с трето пространство на разпределение (асцит, плеврален излив). Такива пациенти се нуждаят от особено внимателно проследяване за токсичност и се налага понижаване на дозата или, в някои случаи, прекратяване на приложението на метотрексат. Преди започване на лечение с метотрексат плевралните изливи и асцитът трябва да се дренират (вж. точка 5.2).

Диарията и улцерозният стоматит могат да са токсични ефекти и изискват прекъсване на лечението, защото в противен случай може да възникне хеморагичен ентерит и смърт от перфорация на червата.

Витаминните продукти или други продукти, съдържащи фолиева киселина, фолинова киселина или техните производни могат да намалят ефективността на метотрексат.

При лечението на псориазис, употребата на метотрексат трябва да се ограничи до тежък, резистентен инвалидизиращ псориазис, който не се повлиява успешно от други форми на терапия, но само когато диагнозата е установена с помощта на биопсия и/или след дерматологична консултация.

При пациенти с онкологични заболявания, получаващи терапия с метотрексат има съобщения



за енцефалопатия/левкоенцефалопатия, които не могат да се изключат и при терапия с метотрексат при неонкологични показания.

Фертилитет и репродукция

Фертилитет

За метотрексат има съобщения, че при хора причинява олигоспермия, менструална дисфункция и аменорея по време на лечението и за кратък период след прекъсването му, както и нарушения на фертилитета, засягащи сперматогенезата и овогенезата по време на прием – тези ефекти са обратими при прекратяване на терапията.

Тератогенност – репродуктивен риск

Метотрексат причинява ембриотоксичност, аборт и фетални дефекти на плода при хора. По тази причина възможните рискове за ефекти върху репродукцията, спонтанен аборт и вродени малформации трябва да се обсъдят с пациентите от женски пол с детероден потенциал (вж. точка 4.6). Трябва да се потвърди липса на бременност преди да се използва Намаксир. При лечение на жени в детеродна възраст трябва да се приложи ефективна контрацепция по време на лечението и поне шест месеца след това.

Вижте точка 4.6 за съвет за контрацепция при мъже.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при деца <3-годишна възраст, тъй като наличните данни за ефикасност и безопасност при тази популация са недостатъчни (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алкохол, хепатотоксични лекарствени продукти, хематотоксични лекарствени продукти

Вероятността метотрексат да прояви хепатотоксичен ефект се увеличава при редовна консумация на алкохол и когато същевременно се приемат други хепатотоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Пациентите, които едновременно приемат други хепатотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид) трябва да се проследяват с особено внимание. Същото трябва да се вземе предвид при едновременното приложение на хематотоксични лекарствени продукти (напр. лефлуномид, азатиоприн, ретиноиди, сулфасалазин). Честотата на панцитопения и хепатотоксичност може да се увеличи, когато лефлуномид се комбинира с метотрексат.

Комбинирано лечение с метотрексат и ретиноиди, като ацитретин или етретинат, увеличава риска от хепатотоксичност.

Лекарствени продукти с нежелани реакции върху костния мозък

При лечение с лекарствени продукти, които могат да окажат нежелани реакции върху костния мозък (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол, хлорамфеникол, пириметамин) трябва да се обърне внимание на възможността за изразено увреждане на хемопоезата.

Взаимодействия, оказващи влияние върху употребата на този лекарствен продукт

Взаимодействия, които могат да повишат нивата на метотрексат:

Азотен оксид

Употребата на азотен оксид засилва ефекта на метотрексат върху фолатите, предизвиквайки



повишена токсичност като тежка непредвидима миелосупресия и стоматит. Въпреки че този ефект може да се намали чрез приложение на калциев фолилат, едновременната употреба трябва да се избягва.

Антибиотици

В отделни случаи, антибиотици, като пеницилини, гликопептиди, сулфонамиди, ципрофлоксацин и цефалотин могат да намалят бъбречния клирънс на метотрексат, така че да предизвикат повишени плазмени концентрации на метотрексат с поява на съпътстваща хематологична и стомашно-чревна токсичност.

Лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини

Метотрексат се свързва с плазмените протеини и може да бъде изместен от други лекарствени продукти, които се свързват с протеините, като салицилати, хипогликемични средства, диуретици, сулфонамиди, дифенилхидантоини, тетрациклини, хлорамфеникол и р-аминобензоена киселина и киселите противовъзпалителни средства, които могат да доведат до повишена токсичност, когато се използват заедно.

Пробенецид, слаби органични киселини, пиразоли и нестероидни противовъзпалителни средства

Пробенецид, слабите органични киселини, като бримковите диуретици и пиразолите (фенилбутазон) могат да намалят елиминирането на метотрексат и може да се допусне, че високите плазмени концентрации индуцират по-висока хематологична токсичност. Съществува също възможност за повишена токсичност, когато се комбинират ниска доза метотрексат и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или салицилати.

Лекарствени продукти, които предизвикват фолатен дефицит

Едновременното прилагане на продукти, които предизвикват фолатен дефицит (напр. сулфонамиди, триметоприм-сулфаметоксазол) може да доведе до повишена токсичност на метотрексат. Ето защо се препоръчват особени грижи при наличие на съществуващ дефицит на фолиева киселина.

Инхибитори на протонната помпа

Едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа, като омепразол или пантопразол може да доведе до взаимодействия: Едновременното приложение на метотрексат и омепразол води до забавено бъбречно елиминиране на метотрексат. В комбинация с пантопразол в един случай се съобщава за инхибирано бъбречно елиминиране на метаболита 7-хидроксиметотрексат с миалгия и втрисане.

Сулфасалазин

Въпреки че комбинацията от метотрексат и сулфасалазин може да доведе до увеличаване на ефикасността на метотрексат и в резултат на това да доведе до повече нежелани реакции, поради инхибирането на синтеза на фолиева киселина чрез сулфасалазин, такива нежелани реакции са наблюдавани само в отделни редки случаи в хода на няколко проучвания.

Други антиревматични лекарствени продукти

По принцип не трябва да се очаква повишаване на токсичните ефекти на метотрексат, когато Намаксир се прилага заедно с други антиревматични лекарствени продукти (напр. съединения на златото, пенициламин, хидроксихлороквин, сулфасалазин, азатиоприн, циклоспорин).

Взаимодействия, които могат да понижат нивата на метотрексат:

Продукти, съдържащи фолиева или фолинова киселина

Витаминни продукти или други продукти, съдържащи фолиева киселина, фолинова киселина или техните производни могат да намалят ефективността на метотрексат.



Напитки, които съдържат кофеин или теофилин

Прекомерната консумация на кофеин- или теофилин-съдържащи напитки (кафе, кофеин-съдържащи безалкохолни напитки, черен чай) трябва да се избягва по време на лечение с метотрексат, тъй като ефектът на метотрексат може да се отслаби от възможното взаимодействие между метотрексат и метилксантините за аденозиновите рецептори.

Други взаимодействия:

Перорални антибиотици

Перорални антибиотици, като тетрациклин, хлорамфеникол и неабсорбируеми широкоспектърни антибиотици могат да се намесят в ентерохепаталната циркулация, чрез инхибиране на чревната флора или потискане на бактериалния метаболизъм.

Взаимодействия, оказващи влияние върху употребата на други лекарствени продукти

Живи ваксини

Поради възможните му ефекти върху имунната система метотрексат може да компрометира ваксинален отговор или да доведе до фалшиви резултати от имунологични тестове (имунологични процедури за оценка на имунната реакция). По време на терапия с метотрексат не трябва да се извършва ваксинация с живи ваксини (вж. точки 4.3 и 4.4).

Меркаптопурин

Метотрексат повишава плазмените концентрации на меркаптопурин. Следователно при комбинирането на метотрексат с меркаптопурин може да е необходимо адаптиране на дозата.

Теофилин

Метотрексат може да намали клирънса на теофилин; нивата на теофилин трябва да се проследяват, когато се използва едновременно с метотрексат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените не трябва да забременяват по време на терапия с метотрексат, а трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с метотрексат и поне 6 месеца след това (вж. точка 4.4). Преди започване на терапия жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за риска от малформации, свързани с метотрексат и трябва със сигурност да се изключи всяка съществуваща бременност, като се предприемат необходимите мерки, напр. тест за бременност. Когато е клинично обосновано тестовете за бременност трябва да се повтарят по време на лечението (напр. след пропуск в контрацепцията). Пациентки в детеродна възраст трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазване от и планиране на бременност.

Контрацепция при мъже

Не е известно дали метотрексат се открива в спермата. Проучвания при животни показват генотоксичност, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може напълно да се изключи. Ограничените клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на ниски дози метотрексат (по-ниски от 30 mg/седмица). За по-високите дози няма достатъчно данни, за да се оценят рисковете от малформации или аборт след експозиция на бащата.

Препоръчва се като предпазна мярка по време на лечението и поне 6 месеца след спиране на метотрексат сексуално активните пациенти от мъжки пол или техните партньорки да използват надеждна контрацепция. Мъжете не трябва да даряват сперма по време на терапията и в рамките на 6 месеца след прекратяване на метотрексат.

Бременност



Метотрексат е противопоказан по време на бременност при неонкологични показания (вж. точка 4.3). Ако все пак възникне бременност по време на лечението с метотрексат или до 6 месеца след това, пациентката трябва да получи информация относно риска от увреждащи ефекти върху детето, свързани с лечението, и трябва да се извърши ултразвуково изследване, за да се потвърди нормалното развитие на плода.

При проучвания върху животни, метотрексат показва репродуктивна токсичност, особено през първия триместър от бременността (вж. точка 5.3). Доказано е, че метотрексат е тератогенен за хората; съобщава се, че причинява фетална смърт, аборти и/или вродени аномалии (напр. черепно-лицеви, сърдечно-съдови, ЦНС или засягащи крайниците).

Метотрексат е мощен тератоген при хора, с повишен риск от спонтанни аборти, ограничен вътреутробен растеж и вродени малформации при експозиция по време на бременност.

- Спонтанни аборти са съобщавани при 42,5% от бременните жени на лечение с ниски дози метотрексат (по-ниски от 30 mg/седмица), в сравнение със съобщената честота от 22,5% при пациенти със същите заболявания, но лекувани с различни от метотрексат лекарства.
- Големи вродени дефекти са възникнали при 6,6% от живите раждания при експозирани жени на лечение с ниски дози метотрексат (по-ниски от 30 mg/седмица) по време на бременност, в сравнение с приблизително 4% от живите раждания при пациенти със същите заболявания, но лекувани с различни от метотрексат лекарства.

Няма достатъчно данни за експозицията на дози метотрексат по-високи от 30 mg/седмица по време на бременност, но се очакват по-високи честоти на спонтанни аборти и вродени малформации.

Когато приложението на метотрексат е прекъснато преди зачеването, се съобщава за нормално протичащи бременности.

Кърмене

Тъй като метотрексат преминава в кърмата и може да причини токсичност при кърмачетата, по време на кърмене лечението е противопоказано (вж. точка 4.3). Ако се наложи употребата по време на кърмене, кърменето трябва да се прекрати преди лечението.

Фертилитет

Метотрексат оказва влияние върху сперматогенезата и овогенезата, и може да доведе до намален фертилитет. Съобщава се, че при хора метотрексат води до олигоспермия, менструални смущения и аменорея. В повечето случаи тези ефекти изглежда са обратими след прекратяване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението могат да се появят симптоми от страна на нервната система, като умора (често) и замаяност (рядко). Намаксир има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да бъдат предпазливи при започване на лечение с Намаксир и, ако са засегнати, да избягват потенциално опасни дейности, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност



Най-сериозните нежелани реакции от метотрексат са: потискане на функцията на костния мозък, белодробна токсичност, хепатотоксичност, бъбречна токсичност, невротоксичност, тромбоемболични събития, анафилактичен шок и синдром на Stevens-Johnson.

Най-често наблюдаваните (много чести) нежелани реакции на метотрексат са гастроинтестиналните нарушения (напр. стоматит, диспепсия, абдоминална болка, гадене, загуба на апетит) и отклоненията в чернодробните функционални изследвания (напр. повишени аланин аминотрансфераза (ALAT), аспартат аминотрансфераза (ASAT), билирубин, алкална фосфатаза). Други често наблюдавани (чести) нежелани реакции са: левкопения, анемия, тромбоцитопения, главоболие, умора, сънливост, пневмония, интерстициален алвеолит/пневмонит, често свързвани с еозинофилия, язви в устата, диария, екзантем, еритема и сърбеж.

Най-значимите нежелани реакции са потискане на хемопоетичната система и стомашно-чревни нарушения.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Използвани са следните означения, за да се систематизират нежеланите реакции по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Нечести: фарингит

Редки: инфекции (вкл. реактивиране на неактивна хронична инфекция), сепсис, конюнктивит

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Много редки: лимфом (вж. описание по-долу)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения, анемия, тромбоцитопения

Нечести: панцитопения

Много редки: агранулоцитоза, тежки периоди на потискане на костния мозък, лимфопролиферативни нарушения (вж. описание по-долу).

С неизвестна честота: еозинофилия

Нарушения на имунната система

Редки: алергични реакции, анафилактичен шок, хипогамаглобулинемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: отключване на захарен диабет

Психични нарушения

Нечести: депресия, обърканост

Редки: промени в настроението

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, умора, сънливост

Нечести: замаяност

Много редки: болка, мускулна слабост или парестезия на крайниците, промени в усещането за вкус (метален вкус), конвулсии, менингизъм, остър асептичен менингит, парализи

С неизвестна честота: енцефалопатия/левкоенцефалопатия

Нарушения на очите

SE/H/1416/01-05/IB/005



Редки: зрителни нарушения
Много редки: нарушено зрение, ретинопатия

Сърдечни нарушения

Редки: перикардит, перикарден излив, перикардна тампонада

Съдови нарушения

Редки: хипотония, тромбоемболични събития

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: пневмония, интерстициален алвеолит/пневмонит, често свързан с еозинофилия.

Симптомите, които сочат потенциално тежко белодробно уреждане (интерстициален пневмонит) са: суха, непродуктивна кашлица, задух и висока температура

Редки: белодробна фиброза, пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*, задух и бронхиална астма, плеврален излив

С неизвестна честота: епистаксис, пулмонална алвеоларна хеморагия

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: стоматит, диспепсия, гадене, загуба на апетит, абдоминална болка

Чести: язви в устата, диария

Нечести: стомашно-чревни язви и кървене, ентерит, повръщане, панкреатит

Редки: гингивит

Много редки: хематемеза, хематурия, токсичен мегаколон

Хепатобилиарни нарушения (вж. точка 4.4)

Много чести: патологични изследвания на чернодробната функция (повишени ALAT, ASAT, алкална фосфатаза и билирубин).

Нечести: цирроза, фиброза и мастна дегенерация на черния дроб, намаляване на серумния албумин

Редки: остър хепатит

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: екзантема, еритема, пруритус

Нечести: фотосенсибилизация, косопад, увеличаване на ревматичните възли, язви по кожата, херпес зостер, васкулит, херпетиформни обриви по кожата, уртикария

Редки: повишена пигментация, акне, петехии, екхимоза, алергичен васкулит

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), повишени пигментни промени на ноктите, остра паронихия, фурункулоза, телеангиектазии

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия, миалгия, остеопороза

Редки: стрес фрактура

С неизвестна честота: остеонекроза на челюстта (вторично след лимфопролиферативните нарушения).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: възпаление и улцерация на пикочния мехур, бъбречно увреждане, нарушена микция

Редки: бъбречна недостатъчност, олигурия, анурия, електролитни нарушения

С неизвестна честота: протеинурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: възпаление и язви на влагалището

Много редки: загуба на либидо, импотентност, гинекомастия, олигоспермия, нарушения на менструацията, вагинално течение



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: треска, забавено заздравяване на раните

Много редки: локално увреждане (образуване на стерилен абсцес, липодистрофия) на мястото на инжектиране след интрамускулно или подкожно приложение

С неизвестна честота: астения

Описание на избрани нежелани реакции

Лимфома/лимфопролиферативни нарушения: има съобщени единични случаи на лимфома и други лимфопролиферативни нарушения, които в повечето случаи отшумяват при прекратяване на лечението с метотрексат.

Появата и тежестта на нежеланите реакции зависят от дозата и честотата на приложение. Все пак, тъй като тежки нежелани лекарствени реакции могат да се появят дори при по-ниски дози, е важно пациентите да се наблюдават редовно от лекаря на кратки интервали.

Подкожното приложение на метотрексат е с добра локална поносимост. Наблюдавани са само леки локални кожни реакции (такива като усещане за парене, еритема, оток, промяна на цвета, сърбеж, силен сърбеж, болка), които отслабват по време на терапията.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

а) Симптоми на предозиране

Токсичността на метотрексат засяга предимно хемопоетичната система.

б) Лечебни мерки при предозиране

Калциевият фолинат е специфичен антидот за неутрализиране на токсичните нежелани ефекти на метотрексат.

При случайно предозиране трябва в рамките на един час да се приложи интравенозно или интрамускулно калциев фолинат в доза, която е равна или по-висока от превишената доза на метотрексат и приложението да продължи, докато серумните нива на метотрексат достигнат 10^{-7} mol/l.

При масивно предозиране, може да са необходими хидратация и алкализирание на пикочните пътища, за да се предотврати отлагане на метотрексат и/или неговите метаболити в бъбречните каналчета. Доказано е, че нито хемодиализата, нито перитонеалната диализа подобряват елиминирането на метотрексат. За ефективно почистване на метотрексат се съобщава при използване на остра, интермитентна хемодиализа, използваща диализатор с висока пропускливост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, имуносупресанти; други имуносупресанти, АТС код: L04AX03

SE/H/1416/01-05/TB/005



Антиревматичен лекарствен продукт за лечение на хронични, възпалителни ревматични заболявания и полиартритни форми на ювенилен идиопатичен артрит. Имуномодулиращо и противовъзпалително средство за лечението на болестта на Крон.

Механизъм на действие

Метотрексат е антагонист на фолиевата киселина, който принадлежи към клас цитотоксични средства, известни като антиметаболити. Той действа чрез конкурентно инхибиране на ензима дихидрофолат редуктаза и по този начин потиска синтеза на ДНК. Все още не е изяснено, дали ефикасността на метотрексат за лечението на псориазис, псориаатичен артрит, хроничен полиартрит и болест на Крон се дължи на противовъзпалителен или имunosупресивен ефект и до каква степен индуцираното от метотрексат увеличение на екстрацелуларните аденозинови концентрации във възпалените места допринася за тези ефекти.

Международни клинични препоръки отразяват употребата на метотрексат като средство на втори избор за пациенти с болест на Крон, които имат непоносимост или не са успели да се повлияят от имуномодулатори от първа линия, като азатиоприн (AZA) или 6-меркаптопурин (6-MP).

Нежеланите събития, наблюдавани в изследванията, проведени с метотрексат при болест на Крон с използване на кумулативни дози, не са показали различен профил на безопасност на метотрексат, в сравнение с вече установения профил. По тази причина, при използването на метотрексат за лечение на болестта на Крон е необходимо по същия начин да се обърне повишено внимание, както и при другите ревматични и неревматични показания за метотрексат (вж. точки 4.4 и 4.6).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността при подкожно, интравенозно и интрамускулно инжектиране е сравнима и почти 100%.

Разпределение

Приблизително 50% от метотрексат се свързват с плазмените протеини. След разпределение в тъканите на организма, особено в черния дроб, бъбреците и далака, се откриват високи концентрации под формата на полиглутамати, които могат да се съхраняват в продължение на седмици или месеци. Когато се прилага в ниски дози, метотрексат преминава в цереброспиналната течност в минимални количества.

Биотрансформация

Приблизително 10% от приложената доза на метотрексат се метаболизира интрахепатално. Основният метаболит е 7-хидроксиметотрексат.

Елиминиране

Екскрецията, предимно на непроменената форма, се извършва основно през бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна секреция в проксималните тубули.

Приблизително 5 - 20% метотрексат и 1 - 5% 7-хидроксиметотрексат се елиминират чрез жлъчката. Съществува изразена ентерохепатална циркулация.

Терминалният полуживот е средно по 6-7 часа и показва значителни различия (3 - 17 часа). Времето на полуживот може да бъде удължено до 4 пъти над нормалната продължителност при пациенти, които имат трето пространство на разпределение (плеврален излив).

Специални популации

SE/H/1416/01-05/LB/005



В случай на бъбречно увреждане, елиминирането се забавя значително. Не е известно нарушено елиминиране, свързано с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Хронична токсичност

При проучвания за хроничната токсичност, проведени върху мишки, плъхове и кучета са наблюдавани токсични ефекти под формата на гастроинтестинални лезии, миелосупресия и хепатотоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Дългосрочни проучвания при плъхове, мишки и хамстери не предоставят доказателства за туморогенен потенциал на метотрексат. Метотрексат предизвиква генни и хромозомни мутации както *in vitro*, така и *in vivo*. При хора се подозира мутагенен ефект.

Репродуктивна токсичност

Установени са тератогенни ефекти при четири вида (плъхове, мишки, зайци, котки). При резус макаци не са настъпили малформации, сравними с тези при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид за коригиране на рН
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка:

Предварително напълнени спринцовки от безцветно стъкло (тип I) с вместимост от 1 ml, с поставена игла за подкожно инжектиране и твърда защитна капачка върху иглата. Предна ограничителна част на буталото от хлоробутилова гума (тип I) и пластмасова пръчка, вкарана в предната част, образувайки буталото на спринцовката. <Предварително напълнените спринцовки са снабдени със защитна система, която предпазва от убождане с иглата след употреба. >

Видове опаковки:

SE/H/1416/01-05/LB/005



Предварително напълнени спринцовки Намаксир, които съдържат по 0,33 ml (2,5 mg), 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg) или 0,38 ml (15 mg) разтвор се предлагат в опаковки по 1 или 4 спринцовки <заедно с тампони, напоени със спирт>.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Начинът на работа и изхвърляне трябва да са в съответствие с местните стандартни изисквания, както при другите цитотоксични лекарствени продукти. Бременни жени от медицинския персонал не трябва да работят и/или да прилагат Намаксир.

Метотрексат не трябва да влиза в контакт с кожата или лигавиците. В случай на контаминация, засегнатата област трябва да се промие с достатъчно количество вода.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие със стандартните изисквания за цитотоксични продукти.

Инструкции за подкожно приложение

Най-добрите места за инжектиране са:

- горната част на бедрата,
- корема, с изключение на областта около пъпа.

1. Почистете зоната около избраното мястото на инжектиране < (напр. с помощта на приложения алкохолен тампон) >.
2. Издърпайте рязко защитната пластмасова капачка.
3. Оформете кожна гънка, като леко притиснете областта на мястото на инжектиране.
4. Гънката трябва да се държи притисната, докато спринцовката се отстрани от кожата след инжектирането.
5. За да се избегне загубата на лекарствен продукт при използване на предварително напълнена спринцовка, преди инжектиране не отстранявайте въздушното мехурче от спринцовката.
6. Вкарайте иглата изцяло в кожата под ъгъл от 90 градуса.
7. Инжектирайте течността под кожата, като бавно натискате буталото към дъното на спринцовката.
8. Извадете спринцовката от кожата под същия ъгъл от 90 градуса. Ако спринцовката е снабдена със защитна система, дръжте пръста си върху буталото, докато отстранявате спринцовката.
9. *Предварително напълнени спринцовки със система за безопасност:* ориентирайте иглата далече от себе си и други хора, активирайте защитната система чрез силно натискане на буталото. Защитното покритие автоматично ще покрие иглата и ще се чуе "щракване", в потвърждение на активирането на защитата.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SE/H/1416/01-05/IB/005



2,5 mg - per. № 20160190
7,5 mg - per. № 20160191
10 mg - per. № 20160192
15 mg - per. № 20160193

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

Дата на първо разрешаване: 22.06.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

