

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>II-5095</u> , <u>04.06.09</u>
Одобрено: <u>32/24.02.09</u>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА 5mg/2ml инжекционен разтвор  
METHOTREXAT LACHEMA 5mg/2ml Solution for injection

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА 5mg/2ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg метотрексат в 2 ml инжекционен разтвор (2,5mg/ml)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор  
Жълт до жълто-кафяв разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА е противотуморен лекарствен продукт от групата на антимаболитите, който намира приложение в лечението на много злокачествени заболявания и може да бъде използван самостоятелно или като важна съставна част на комбинирана химиотерапия. Прилага се предимно при лечение на трофобластна болест, карцином на гърдата, остра лимфобластна и миелобластна левкоза, менингеални форми на левкоза, малигнени лимфоми, злокачествени тумори на костите и меките тъкани, злокачествени тумори на белите дробове и кожата, злокачествени тумори на главата и шията и в напреднал стадий на микозис фунгоидес.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА може да се прилага интрамускулно, интравенозно, интраартериално или интратекално. Високите дози метотрексат трябва да бъдат прилагани само като интравенозна инфузия.

При химиотерапия на различните видове злокачествени образувания се прилагат индивидуални схеми на лечение, които винаги се определят от лекаря специалист.

Дозировка:

Трофобластна болест:

Препоръчва се дневна доза от 15-30 mg интрамускулно за 5-дневен лечебен курс. Изисква се такъв курс да се повтаря обикновено 3-5 пъти с период на почивки между курсовете една или повече седмици.

Ефектът от терапията се оценява чрез количествен анализ на хорионгонадотропния хормон (HCG) в урината, който трябва да се върне до нормалните си стойности или да стане по-малко от 50 IU/24 часа след провеждането на 3-тия или 4-тия курс на лечение.

Пълно обратно развитие на измеримите лезии обикновено се наблюдава 4-6 седмици по-късно.

По-високи дози 60 mg метотрексат интрамускулно на всеки 48 часа четири пъти, последвани от интензивна протективна терапия с калциев фолинат. Този курс трябва да бъде повтарян на

дневни интервали, до възстановяване на нормалните стойности на HCG в урината. Основното преди започване на всеки терапевтичен курс е да се направи внимателна клинична оценка.



#### Менингеални форми на левкоза:

Инtrateкалното приложение на метотрексат прави възможно разпределението на препарата в цереброспиналната течност (ЦСТ), чийто обем се определя от възрастта, а не от телесната повърхност. Обемът на ЦСТ при раждането е 40% от този при възрастни, като за няколко години достига до 100%.

Препоръчаната доза според възрастта е :

Под 1 годишна възраст	6mg
1 година	8 mg
2 години	10 mg
3 години и над 3 години	12 mg

При възрастни на и над 70 години и при деца под 4 месеца, може да се наблюдава повишаване на токсичността и в този случай е необходимо да се редуцира дозата.

При инtrateкално въвеждане на метотрексат, инжекционният разтвор трябва да се разрежда допълнително с подходящ разтворител. Крайната концентрация на разтвора трябва да е 1mg/ml.

Карцином на гърдата: От 10-60 mg/m<sup>2</sup> интравенозно по схема.

Злокачествени тумори на главата и шията: От 240-1080 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия.

Злокачествени тумори на костите: Първоначална доза за високо дозово лечение 12 g/m<sup>2</sup> чрез 4 часова инфузия. Дозата може да бъде повишена до 15 g/m<sup>2</sup>. Курсът трябва да бъде повторен след една седмица.

Микозис фунгоидес: като алтернатива на пероралната терапия, метотрексат може да се прилага в доза 50 mg интрамускулно веднъж в седмицата или 25 mg 2 пъти седмично.

При лечение с високи дози е необходимо да се приложи като предпазно лечение калциев фолинат. Той се прилага обикновено от 6 до 8 часа след инфузията с метотрексат в продължение на 48 до 72 часа, в доза от 3 до 40 mg/m<sup>2</sup> в зависимост от дозата на метотрексат, най-често в интервали от 3 до 6 часа. При прилагането на особено високи дози метотрексат, дозирането на левковорин е необходимо да се преценява въз основа на непрекъснат контрол на концентрацията на метотрексат в кръвния серум.

По време на лечението с високи дози метотрексат е необходимо да се контролира състоянието на болния, преди всичко функцията на бъбреците, нивото на метотрексата в кръвния серум и прилагането на подходящи инфузионни разтвори, усилващи диурезата и алкалността на урината на стойности по-високи от pH 7. Алкализизирането се провежда например чрез инфузия на разтвор на NaHCO<sub>3</sub> (20 до 25 mmol/l) в количество 3 l/m<sup>2</sup> за 24 часа или чрез перорално приложение на NaHCO<sub>3</sub> в доза 3 g за 4 до 6 часа, като приложението е необходимо да започне преди началото на лечението с метотрексат. Контролът на pH на урината се провежда обикновено един час след приложението на NaHCO<sub>3</sub>.

При децата се прилагат дози, изчислени в зависимост от повърхността на тялото, според отделните схеми за дозировка.

#### **4.3 Противопоказания**

Метотрексат не се прилага при бременни и кърмещи жени, болни с увреждания на черния дроб и бъбреците и при някои хематологични увреждания (хипоплазия на костния мозък, левкопения, тромбоцитопения или анемия).

Специално внимание е необходимо при прилагането на метотрексат на болни с инфекции, стомашна и дуоденална язва, улцерозен колит, общо тежко състояние, изразена имунна недостатъчност и свръхчувствителност към метотрексата.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**



Лечението с метотрексат трябва да бъде преценено индивидуално от квалифициран лекар специалист, а при децата от квалифициран педиатър с опит в използването на антиметаболитна химиотерапия. При всички случаи, когато се взема решение за приложение на метотрексат, лекарят специалист трябва да прецени дали ефекта на лекарствения продукт ще бъде по-висок, отколкото риска от токсично увреждане или от някои неблагоприятни реакции. Болният трябва да бъде под непрекъснат лекарски контрол, поради токсичността на метотрексата. При терапия с високи дози метотрексат е необходимо да се следи периодично стойността на рН на урината на болния и чрез подходящи инфузионни разтвори се осигурява нейната необходима алкализация. При стойност на рН под 6,9 е необходимо незабавно прекъсване на инфузията с метотрексат и терапията продължава само след постигане на стабилна алкализация (рН по-високо от 7).

Преди, по време или след приключване на лечението с метотрексат, трябва да се изследват чернодробните и бъбречните функции, кръвната картина, както и рентгенологично изследване на белите дробове. В случай на неблагоприятни реакции на организма трябва да се намали дозата или прекрати употребата на лекарствения продукт. Продължението на терапията се извършва с повишено внимание.

Не се препоръчва употребата на алкохол по време на лечението с метотрексат.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Повишени токсични лекарствени взаимодействия могат да възникнат в случаите, когато метотрексат се измества от плазмените протеини от други лекарствени продукти. При едновременната употреба на метотрексат с нестероидни противоревматични лекарствени продукти (салицилати и фенилбутазон), тетрациклини, хлорамфеникол, триметоприм-сулфаметоксазол, сулфонамиди, парааминобензоена киселина и дифенилхидантоин, метотрексат може да бъде изместен от плазмените протеини и да се повлияе на вътреклетъчното му постъпване.

Витаминни продукти, съдържащи фолиева киселина или нейни производни, могат да понижат действието на лекарствения продукт.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА е противопоказан при бременност. Терапията с метотрексат по време на кърмене е противопоказана, поради възможното преминаване на лекарствения продукт в майчиното мляко.

Болните в репродуктивна възраст (мъже и жени) трябва да бъдат предупредени, че в случай на забременяване по време на химиотерапия са възможни рискови фактори (генотоксичност, ембриотоксичност и тератогенен ефект) и трябва да им бъде назначена подходяща контрацептивна терапия.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена по време на лечението с метотрексат и от нежеланите лекарствени реакции (описани по-долу). Болните на извънболнично лечение трябва да бъдат много внимателни при шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Метотрексат е вещество с висок токсичен ефект особено при продължително лечение. Появата и силата на нежеланите лекарствени реакции зависи преди всичко от дозата, продължителността на приложението и общото състояние на болния. Главно се появява гадене и повръщане, чревни разстройства, гастроинтестинално кървене и улцерации, отидалност, висока температура и понижена устойчивост спрямо инфекции.

На кожата могат да се появят обриви. Отбелязана е повишена фоточувствителност, фурункулоза, депигментация на кожата и косопад.



Метотрексат може да предизвика изменения на кръвната картина, хипоплазия на костния мозък с левкопения и тромбоцитопения с повишена склонност към кървене. Смушения в дейността на бъбреците може да се появи в резултат на кристализиране на метаболитите на метотрексата в бъбречните каналчета при кисела реакция на урината. Това може да доведе до остра бъбречна недостатъчност, особено при приложение на високи дози метотрексат и недостатъчно алкализиране на урината. Затова се препоръчва съответна хидратация и алкализация на урината. Хепатотоксичността на лекарствения продукт може да доведе до атрофия на чернодробната тъкан, некроза, цироза, може да се появи и цистит, хиперурикемия, олигоспермия, нарушения на менструалния цикъл, безплодие. Могат да се появят дихателни нарушения, интерстициална пневмония и хронично обструктивни белодробни заболявания. Въздействието върху ЦНС се проявява с главоболие, сънливост, нарушение на зрението, афазия, пареза или спазми особено при болните след облъчване на главата и гръбначния стълб.

#### 4.9 Предозиране

Ефективен лекарствен продукт, който неутрализира токсичното действие на метотрексата и може да бъде приложен при всяко предозиране с метотрексат е калциев фолинат.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитостатици, аналози на фолиевата киселина

АТС код: L01BA 01

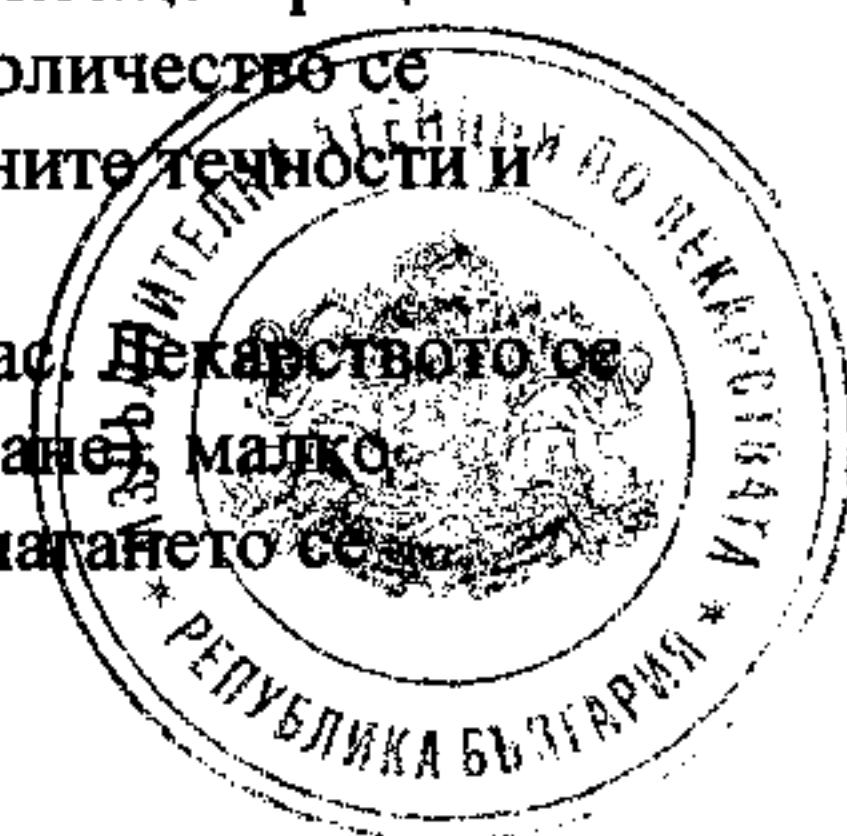
Лекарственото вещество на МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА е L-N-/4-((2,4-diamino-6-pteridiny)methyl/methylamino)-benzoyl/glutamic acid – methotrexate (amethopterin), аналог на фолиевата киселина е антиметаболит, подходящ за лечението на множество неоплазии и на активно пролифериращи тъкани от неонкологично естество.

Механизмът на действие на метотрексата се дължи на конкурентното инхибиране на ензима дихидрофолатредуктаза, който превръща фолиевата киселина (или дихидрофолиевата) в тетраhydroфолиева, която е важен кофактор за метаболизма на едновъглеродните групи, необходими за биосинтезирането на пурините. Крайният ефект е инхибиране синтезата на ДНК и клетъчното деление. Инхибирането на дихидрофолатредуктаза може да се прекрати единствено при едновременното въвеждане на редуцираните фолати (folinic acid). Метотрексат селективно инхибира клетъчното деление във фаза S на клетъчния цикъл, при което активно пролифериращите тъкани са по-чувствителни на действието на антиметаболита. Метотрексат прониква в клетката чрез активен транспортен метаболизъм, като увредените клетки проявяват устойчивост към метотрексата. Устойчивостта може да бъде преодоляна чрез прекомерно повишение на дозата, която има летален ефект върху нормално пролифериращите клетки. Приложението на калциев фолинат с повтарящи се малки дози може да прекрати действието на метотрексата в нормалните клетки, но при нарушен транспортен метаболизъм калциевият фолинат не прониква в туморните клетки. На това е основан принципа на прилагането на високите (грамови) дози метотрексат.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

След парентерално приложение, метотрексата достига максимални серумни концентрации между половин до един час. Приблизително половината от абсорбираното количество се свързва обратимо със серумните протеини чрез бързо преминаване до телесните течности и дифузия в клетките.

Петдесет процента (50%) от приетото количество се елиминира на шестия час. Лекарството се елиминира чрез бъбреците (гломеруларна филтрация и тубуларно екскретиране), малко количество се елиминира чрез черния дроб (около 6%). До 24 часа след прилагането се



елиминират 50% до 80% от лекарственото вещество. Повтарящите се дневни дози стабилизират нивото на серумните концентрации на лекарството и същевременно причиняват неговото кумулиране, особено в черния дроб и бъбреците.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА е била изследвана на плъхове, като сравняващ стандарт е бил използван лекарствения продукт Methotrexat Lederle. Между двата продукта не е била установена значителна разлика, след интраперитонеално приложение, докато след интравенозно приложение МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА е показал по-ниска токсичност.

Ефектът от лечението с високи дози МЕТОТРЕКСАТ ЛАХЕМА на хематопоеичната система е бил изследван върху мишки. След доза от 500 mg/kg интравенозно е била установена значителна левкопения и лимфоцитоза, която до 78 часа е причинила смърт. Калциев фолинат, приложен подкожно, в доза 100 mg/kg на шестия час след приложението на метотрексата блокира този ефект.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид  
Натриев хидроксид  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка на защитено от светлина място при температура под 10°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка – стъклен флакон, прозрачен от I-ви тип стъкло, с гумена запушалка, алуминиева капачка и защитно капаче.

Вторична опаковка – картонена кутия с 10 флакона, придружена с листовка за пациента на български език.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се употреби до 24 часа след отварянето на флакона и разреждането му за инфузия.

Химическа и физическа стабилност е доказана за 24 часа при температура под 25°C.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се приложи веднага.

В случай, че не бъде приложен веднага след отваряне и разреждане, трябва да се спазват стриктно условията и времето за съхранение на разтвора. Този период на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C. По този начин се осигуряват необходимите асептични условия за неговото приложение.



Ако по време на съхранението на разтвора (до 24 часа от отварянето и разреждането при  $t$  от 2-8°C) се появи помътняване, той не трябва да бъде използван.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

PLIVA –Lachema a.s.  
Karásek 1,  
621 33 Brno,  
Чешка Република

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П—8508 / 30.01.2004

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

ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ: 30.01.2004

ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май, 2009

