

## Summary of Product Characteristics Methotrexate-Teva, solution for injection, 25 mg/ml

### КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА, разтвор за инжекции, 25 mg/ml

#### 1. Търговско име на лекарствения продукт

МЕТНОТРЕХАТЕ-ТЕВА

МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА

#### 2. Количествен и качествен състав

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-30533/16.04.05	
669/22.02.05	<i>M. J. J.</i>

Компонент	Функция	Количество в						Specs.
		1 ml	1 флакон /ампула (2 ml)	1 флакон (4 ml)	1 флакон (8 ml)	1 флакон (20 ml)	1 флакон (40 ml)	
Methotrexate	Лекарствено вещество (API)	26.0*	52.0*	104.0*	208.0*	520.0*	1040.0*	E.P./ USP

\*Включва 4% над предвиденото  
За помощните вещества: виж 6.1.

#### 3. Лекарствена форма

Solution for injection  
Разтвор за инжекции

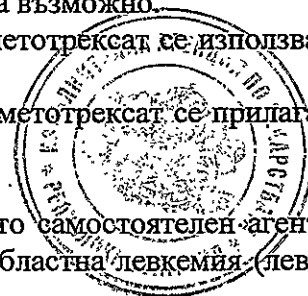
#### 4. Клинични данни

##### 4.1. Показания

Метотрексат е показан за лечение на хориокарцинома, хориоаденома деструенс и мола хидатидоза:

- При мола хидатидоза, първоначалната терапия се състои в евакуация на утеруса и провеждането на профилактично лечение с метотрексат става възможно.
- При лечението на ниско рисковите трофобластни тумори, метотрексат се използва като самостоятелен фактор.
- При лечението на високо рисковите трофобластни тумори, метотрексат се прилага като съставна част на една комбинирана лекарствена терапия.

Метотрексат се употребява в нормални дози или високи дози, като самостоятелен агент, или като част от комбинирана лекарствена терапия при острата лимфобластна левкемия (левкемия)



на ЦНС и поддържаща терапия при левкемия), остеосаркома, не-Хочкинов лимфом, лимфома на Burkitt, напреднал рак на главата и на шията, инвазивни тумори на пикочния мехур и напреднали стадии на микозис фунгоидес.

Метотрексат се използва за симптоматично лечение на псориазис у възрастни, но предвид на сериозния риск - само при тежки случаи, резистентни на други начини на лечение и само ако диагнозата е установена посредством биопсия и компетентно дерматологично изследване.

Метотрексат може да бъде използван за лечение на тежък, активен ревматоиден артрит, неподдаващ се на адекватно лечение с други антиревматични лекарства от втори ред, в комбинация със, или без комбинирани с противовъзпалителни простагландин-синтезазни инхибитори.

#### 4. 2. Дозировка и начин на употреба

Дозите на метотрексат, честотата на прилагането, общата доза и комбинирането с други цитостатични лекарства и/или фолинова киселина, са обект на чести модификации, тъй като научното познание се подобрява и обогатява непрекъснато.

Метотрексат трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в областта на индикациите за употреба и които непрекъснато се информират за последните постижения в тази област.

##### **Карцином на главата и шията**

Метотрексат, в доза 40 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, се дава на едноседмични интервали, докато заболяването прогресира. Тази дозировка се използва без терапия с фолинова киселина.

##### **Трофобластни тумори**

Лечението на трофобластни тумори трябва да бъде наблюдавано и контролирано стриктно от комисия от експерти, която има съответното предназначение.

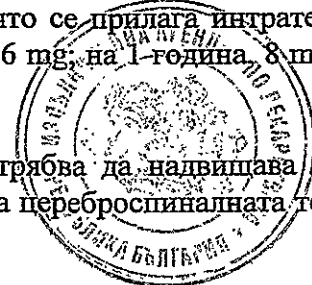
При пациенти с не-метастазиращи и с нисък риск за метастазиране трофобластни тумори, се прилага доза от 15-30 mg дневно, интрамускулно, в течение на 5 дни. Повторен курс може да бъде приложен след една или повече седмици. Обикновено се провеждат 3 – 5 курса. Пациенти с трофобластни тумори с висок риск за метастазиране, се лекуват често посредством комбинирана терапия, включваща 300 mg метотрексат/m<sup>2</sup> телесна повърхност, последвано от лечение с фолинова киселина.

Терапията трябва да бъде оценявана въз основа на серумните концентрации на HCG (човешки хорионгонадотропин).

##### **Левкемия на ЦНС**

Метотрексат се използва профилактично, а също така и терапевтично, за лечение на менингеална левкемия. Когато се прилага интратекално, трябва да се използва метотрексат без консерванти във флаконите, какъвто е настоящият лекарствен продукт – не съдържа консерванти. Максималната концентрация за интратекално приложение е 1 mg/ml. Възможно е да се използва разреждане с 0.9% NaCl. Дозата метотрексат, която се прилага интратекално, зависи от възрастта на пациента: когато са по-млади от 1 година, 6 mg; на 1-година, 8 mg; на 2 години, 10 mg; на 3 години и по-възрастни, 12 mg.

При възрастни пациенти, интратекалната доза метотрексат не трябва да надвишава 15 mg. Терапията трябва да бъде оценявана въз основа на цитологията на цереброспиналната течност,



обективизирана чрез съответно изследване. Когато метотрексат се дава интратекално, може да се достигнат плазмени нива, които биха могли да причинят обща токсичност.

За лечението на менингеална левкемия може да бъде прилаган метотрексат интратекално. Прилагане с интервал по-малък от 1 седмица, може да предизвика увеличаваща се субакутна токсичност. Терапията с метотрексат трябва да продължава до нормализиране на цитологичната находка в цереброспиналната течност. При достигането на този етап, се препоръчва да се приложи още една допълнителна доза.

Дозировката за профилактика на менингеалната левкемия е същата, както при лечението, с изключение на интервалите между третиранията, за които лекарят трябва да се консултира с медицинската литература.

### **Левкемия**

Метотрексат се използва като част от поддържащата терапия при остра лимфобластна левкемия, като се прилага доза  $15-30 \text{ mg/m}^2$  интрамускулно или интравенозно веднъж седмично.

### **Остеосаркома**

Метотрексат се използва при лечението на остеосаркома във високи дози ( $8 \text{ g/m}^2 - 12 \text{ g/m}^2$ ) в комбинация с други цитостатици, последвано от интензивна протективна терапия с фолинова киселина (Виж "Високи дози метотрексат").

Прилагането на високи дози метотрексат в комбинация с интензивна протективна терапия с фолинова киселина при лечение на остеосаркома, трябва да се извършва само от лекари, които имат опит в тази област.

### **Микозис фунгоидес**

Лечението с метотрексат води до клинична ремисия при половината от случаите, които са третирани. Големината на дозата и модификациите на лечението, изразяващи се в понижаване на дозата и преустановяване на лекарството, се определят посредством отчитане на ефекта върху състоянието на пациента и хематологичния мониторинг.

Метотрексат се прилага интрамускулно в доза  $50 \text{ mg}$  или повече, въведен веднъж седмично, или  $25 \text{ mg}$  - два пъти седмично.

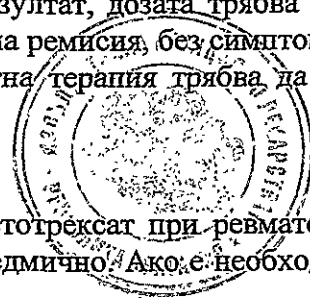
### **Псориазис**

Лечението на псориазис у жени трябва да започне незабавно след менструацията. Една седмица преди започване на лечението с метотрексат се дава пробна тест доза от  $5 - 10 \text{ mg}$  парентерално, за да се открие наличието на евентуални реакции на идиосинкразия у пациента.

При възрастни се използва седмична дозова схема от  $10 - 25 \text{ mg}$  интрамускулно или интравенозно. При повече от пациентите се появява подобрене, обикновено в рамките на 4 седмици, и оптимален резултат се достига за 2 - 3 месеца. Прекратяването на лечението с метотрексат предизвиква релапс - рецидивирание на симптомите на заболяването в рамките на 4 седмици до 6 месеца. След достигане на оптимален клиничен резултат, дозата трябва да се редуцира до възможно най-ниската, с възможно най-дълъг период на ремисия, без симптоми на болестта. При достигане на този резултат, конвенционалната местна терапия трябва да бъде рестартирана колкото е възможно по-скоро.

### **Ревматоиден артрит**

В случай на интравенозно или интрамускулно приложение на метотрексат при ревматоиден артрит, дозата с която се започва при възрастни е  $10 \text{ mg}$  веднъж седмично. Ако е необходимо,



тази доза може да бъде стъпалообразно повишена с 2.5 mg на всяка стъпка, до достигане на максимална доза 25 mg веднъж седмично. Между последващите дозови повишения на всяка схема трябва да има интервал от приблизително 6 седмици.

Една седмица преди започване на лечението е възможно да се приложи парентерално тест-доза от 5-10 mg метотрексат, за да се открият евентуални реакции на идиосинкразия у пациента.

При повече от пациентите, подобрение в клиничното протичане на заболяването се появява след 4-6 седмици. След около 6 месеца се достига плато в терапевтичния отговор, след което се налага понякога изменение на дозата, за да се поддържа този оптимален клиничен резултат.

След прекъсване на терапията е възможно наново да се яви рецидив на ревматоидния артрит.

### Високи дози метотрексат

Най-малко 24 часа преди инфузията на метотрексат трябва да се приложи орално  $\text{NaHCO}_3$ : 1 g на всеки 4-6 часа. Това трябва да бъде повтаряно до изтичането на 24 часа след последната доза фолинова киселина. Преди прилагането на метотрексат, рН трябва да бъде по-високо от 7.5, креатининовият клирънс – по-висок от 60 ml/min и серумният креатинин - по-малко от 120  $\mu\text{mol/l}$ . Производството на урина трябва да бъде по-голямо от 2000 ml/m<sup>2</sup>/24 часа.

Дозата на метотрексат варира от 200 mg/m<sup>2</sup> до 12000 mg/m<sup>2</sup>. Тази доза може да бъде приложена чрез интравенозна инфузия с концентрация от 2.5 до 25 mg/ml в 100 ml до 1 l респективно в нормален физиологичен разтвор за период от поне 30 min до 6 часа респективно. В рамките на 24 часа след инфузията на метотрексат, трябва да започне интензивна протективна терапия с фолинова киселина, за да се спасят нормалните клетки от токсичното унищожаване.

Дозата на фолиновата киселина, която трябва да се даде, зависи от големината на приложената доза метотрексат. Стандартната интензивна протективна терапия включва 15 mg фолинова киселина интравенозно на всеки 3 часа през първите 24 часа. Впоследствие се дава 15 mg фолинова киселина орално на всеки 6 часа през следващите 24 часа. Когато плазмената концентрация на метотрексата стане по-малко от 10<sup>-7</sup> mol/l, интензивната протективна терапия с фолинова киселина може да бъде преустановена. В случай на висок серумен креатинин или нисък креатининов клирънс, дозата на фолиновата киселина трябва да бъде увеличена. Една алтернативна схема на интензивна протективна терапия включва прилагането на фолинова киселина 24 часа след началото на инфузията на метотрексат в доза равна на 5% от общата приложена доза метотрексат (максимално 500 mg фолинова киселина) в 200 ml нормален физиологичен разтвор в течение на 2 часа. Впоследствие се дава 15 mg фолинова киселина орално на всеки 6 часа в продължение на 3 дни.

Прилагането на високи дози метотрексат в комбинация с интензивна протективна терапия с фолинова киселина трябва да се извършва само от онколози, които имат опит с този метод.

### Изменения на дозировката

Когато броят на левкоцитите или тромбоцитите е намален през първия ден на лечението, дозата на метотрексат, в случай на стандартна терапия с метотрексат 40 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, трябва да бъде адаптирана съгласно следната схема (най-ниската стойност определя редуцията):

% от нормалната доза	левкоцити брой/mm <sup>3</sup>
100	> 3500
50	2500 - 3500
0	< 2500



Ако броят на левкоцитите е  $2500 - 3500/\text{mm}^3$  и/или броят на тромбоцитите е  $75000 - 125000/\text{mm}^3$ , за предпочитане е да се прекъсне лечението за една седмица. Ако кръвната картина показва възстановяване, лечението може да бъде продължено. Ако кръвната картина не е възстановена, може да се приложи намаляване на дозата.

Метотрексат не трябва да бъде даван на пациенти с креатининов клирънс по-нисък от  $60 \text{ ml/min}$ . Лечението с високи дози метотрексат трябва да бъде отложено в случай на чернодробна токсичност.

#### 4. 3. Противопоказания

Метотрексат не трябва да бъде прилаган при бременност и при пациенти с лош хранителен статус. Метотрексат е контраиндициран по-нататък при пациенти със сериозни бъбречни или чернодробни нарушения, костно мозъчна хипоплазия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пристрастяване към алкохол, свръхчувствителност към метотрексат или към която и да е съставка на лекарствения продукт, както и белодробна токсичност, дължаща се на метотрексат. По време на лечение с метотрексат жените-пациентки не трябва да кърмят.

#### 4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Цитостатичното лекарство метотрексат може да бъде използвано само под стриктния надзор на лекар, който има опит в онкологията. Лечението трябва да се провежда в болница, която има опит в химиотерапията на рака.

Лечението на псориазис и на ревматоиден артрит трябва да става само под стриктния надзор на лекар, който има опит в дерматологията и съответно в ревматологията.

По време на употребата на метотрексат се препоръчват обикновено следните лабораторни изследвания: пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцитите и хематокрит, изследвания за бъбречната функция и пълно изследване на урината; определяне на чернодробни ензими; препоръчва се рентгеново изследване на гръдния кош. По време на лечение на псориазис се препоръчва тези изследвания да се повтарят регулярно както следва: ежемесечно - хематологични, на всеки 1-3 месеца - чернодробна и бъбречна функция. По време на антинеопластично лечение обикновено се прилага процедура на по-чест контрол. По-чест контрол трябва да се прави при започване на лечението или при промяна на дозата, или през периоди, когато има повишен риск от увеличаване на нивата на метотрексат в кръвта (т.е. в случай на дехидратация). Не е установена връзка между констатирането на абнормални стойности на пробите, отразяващи функцията на черния дроб и действителното развитие на фиброза или цироза на черния дроб. След прилагане на метотрексат са наблюдавани често преходни отклонения в пробите, показателни за функциите на черния дроб и обикновено това не е предизвиквало промяна на терапията. Перманентни абнормни стойности на пробите, показателни за чернодробните функции, точно преди прилагане на лекарството и/или намаление на нивото на серумните албумини, може да показва сериозна чернодробна токсичност и изисква по-нататъшно изследване.

Пробите, отразяващи функциите на белия дроб, могат да бъдат полезни, в случай, когато е суспектно индуцирано от метотрексат белодробно заболяване, специално когато стойностите на първоначалните изходни данни са запазени в наличност за евентуално сравнение.

Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с инфекция, пептична язва, улцерозен колит, дебилност и при много млади пациенти или при такива в напреднала възраст.

В случай на тежка левкопения, явяваща се по време на лечението, трябва да се имат предвид бактериални инфекции. Когато се появи инфекция, е показано прекъсване на лечението с метотрексат и провеждане на адекватна антибактериална терапия.



В случай на тежко потискане на костния мозък може да е необходима трансфузия на кръв или костен мозък. Индуцирано от метотрексат заболяване на белия дроб е потенциално опасно състояние, което може да се яви във всеки момент по време на лечение с дозировки по-високи от 7.5 mg седмично. Състоянието е не винаги напълно възвратимо. Белодробните симптоми (специално една суха, непродуктивна кашлица) могат да изискват прекъсване на лечението и провеждане на пълно изследване. За лечението на предизвикания от метотрексат (интерстициален) пневмонит след незабавното спиране на терапията, е показано провеждане на кортикостероидна терапия.

Появата на диария и улцерозен стоматит изисква прекратяване на терапията с метотрексат, поради риск от развитието на хеморагичен ентерит и смърт от перфорация на червата.

Трябва да се обърне специално внимание при лечението на пациенти с намалена бъбречна функция и с намалени дози, тъй като времето на елиминиране на метотрексат е увеличено при нарушена бъбречна функция.

Данните за карциногенния риск в случай на използване на метотрексат от пациенти с ревматоиден артрит са ограничени.

Докато се приготвя метотрексат инжекции, трябва да се носят защитни ръкавици, маска и обезопасяващи предпазни очила. Приготвянето на метотрексат, както приготвянето на всяко цитостатично лекарство, трябва да става във вертикален ламинарен флоу бокс. Евентуалните замърсявания с разлят метотрексат трябва да се измият с обилно количество вода.

По време на терапията с метотрексат и най-малко 3 месеца след преустановяването ѝ, трябва да се вземат контрацептивни предпазни мерки от пациентите, както от жените, така и от мъжете. Докато се прилага ниска доза метотрексат при лечение на псориазис и ревматоиден артрит, в сравнение с дозите при антинеопластична терапия, може да се появи интоксикация и смърт. Пациентите трябва да бъдат напълно информирани за риска от терапията с метотрексат и трябва да бъдат инструктирани да докладват за всякаква поява на токсичност незабавно.

Препоръчва се да се провежда чернодробна биопсия при пациенти с псориазис и ревматоиден артрит след обща кумулативна доза от 1.5 g. Фиброза на интерстициума или всяка цирроза обикновено изисква спиране на лечението. Въпреки че леките промени обикновено не са причина да се избягва или преустановява лечението с метотрексат, същият трябва да се използва внимателно при пациентите.

Комбинираното прилагане на метотрексат и други потенциални хепатотоксични лекарства и алкохол трябва да се избягва.

При пациенти, третиран с ниски дози метотрексат, могат да се развият малигнени лимфоми. Спонтанни ремисии могат да се появят, когато метотрексатната терапия е спряна; следователно, третирането с онколитици не е непременно показано. Първо, необходимо е да се спре лечението с метотрексат, когато се явят тези нежелани лекарствени реакции. Ако не успее да се появи ремисия, трябва да стартира адекватно лечение.

Когато се провежда едновременно прилагане на метотрексат и радиотерапия, може да се очаква повишен риск от некрози на меките тъкани (виж раздел 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).



При деца се препоръчва провеждането на периодична оценка за откриване на ранни белези на познавателно увреждане, посредством специфичен познавателен тест.

#### 4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Не стероидни противовъзпалителни лекарства (NSAIDs) не трябва да се прилагат преди или едновременно с провеждане на лечение с високи дози метотрексат (>10 mg метотрексат седмично). При едновременно прилагане на някои NSAIDs заедно с високи дози метотрексат, са докладвани повишени серумни нива на метотрексат, предизвикващи смърт вследствие на сериозна хематологична или гастроинтестинална токсичност.

NSAIDs, салицилати или други слаби органични киселини, като пробенецид, могат да понижат тубуларната секреция на метотрексат, което причинява повишена токсичност. Употребата на метотрексат заедно с такива лекарства, трябва да бъде извършвана внимателно и под стриктен надзор. Потенциалната токсичност на метотрексат е повишена в частност при едновременна употреба на NSAIDs, когато се използват също така диуретици. В ревматологията, комбинирана терапия на ниски дози метотрексат и едно NSAID, обикновено се използва.

Метотрексат, свързан към серумните протеини, може да бъде изместен от салицилати, не стероидни противовъзпалителни лекарства, сулфонамиди, фенитоин, тетрациклини, хлорамфеникол, пара-амино бензоена киселина, доксорубицин, блеомицин, циклофосфамид, аминогликозиди, алопуринол, винкристин, хидрокортизон, преднизон, аспарагиназа, и цитозин арабинозид, като по такъв начин се увеличава фракцията на свободния метотрексат в плазмата.

Трябва да се внимава при комбинирано прилагане на високи дози метотрексат с потенциално нефротоксична терапия (напр. цисплатин).

Орални антибиотици (включително тетрациклини, хлорамфеникол и неабсорбируеми широкоспектърни антибиотици) могат да въздействат на интестиналната флора и да потиснат (ре)абсорбцията на метотрексата.

Може да се наблюдава взаимодействие с провеждащо се в момента терапевтично облъчване (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки" и раздел 4.8 "Нежелани лекарствени реакции"). В комбинация с други цитостатични лекарства могат да се явят фармакодинамични взаимодействия, причиняващи повишена терапевтична активност и повишена токсичност.

Не трябва да се правят ваксинации с ваксини с живи вируси при пациенти, получаващи метотрексат.

Витаминни препарати, съдържащи фолиева киселина или деривати на фолиева киселина, могат да намалят ефекта на системно прилагания метотрексат. Предварителни опити на хора и животни показват, че след интравенозно прилагане на калциев фолинат, едно малко количество от него пенетрира в цереброспиналната течност, преобладаващо под формата на 5-метилтетрахидрофолат и това количество е фактор, който е 1 до 3 пъти по-нисък, отколкото е нормалната концентрация на метотрексата, наблюдавана след интратекално приложение. Въпреки това, високи дози калциев фолинат могат да намалят ефективността на интратекално приложения метотрексат. Фолатният дефицит може да повиши токсичността на метотрексата. В някои случаи е докладвано за потенциране на костномозъчната супресия при пациенти, лекувани с метотрексат, при които е приложен триметоприм/сулфаметоксазол, вероятно чрез проявяване на допълнителен антагонизъм спрямо фолиевата киселина. Следователно, твърдо трябва да се поддържа становището за избягване на комбинирано използване на метотрексат заедно със сулфонамиди.



#### **4. 6. Бременност и кърмене**

Наблюдавана е токсичност на метотрексат спрямо човешки фетуси: аборт, смърт на фетуса и конгенитални дефекти са намерени у бременни жени, получаващи метотрексат, специално през първите три месеца на бременността. Кърмене не се позволява по време на терапия с метотрексат.

#### **4. 6. Ефект върху възможността за шофиране и използване на машини**

Тъй като метотрексат може да причини неясно виждане, пареза и хемипареза, възможността за шофиране и използване на машини може да бъде повлияна от нежеланите лекарствени реакции.

#### **4. 8. Нежелани лекарствени реакции**

Обикновено честотата и тежестта на остри нежелани лекарствени реакции (НЛР) са свързани с големината на дозата и честотата на прилагане на лекарството. Най-честите нежелани лекарствени реакции са язвените стоматити, левкопения, гадене и гастроинтестинални нарушения. Други, често явяващи се нежелани лекарствени реакции, са появата на неразположение, необяснима умора, тръпки и температура, замаяност и намалена резистентност към редица заболявания.

С оглед на онкологичния фон, основните прояви на онкологичното заболяване, комбинираната терапия и конкретното заболяване, е трудно да се припише една стриктно дефинирана реакция на това лекарство.

НЛР на метотрексат могат да бъдат групирани по органи и системи.

##### **Нарушения на кръвотворната и лимфната система**

Метотрексат може да потисне хематопоезата и да причини анемия, левкопения и/или тромбоцитопения. При пациенти със съществуваща хематопоетична инсуфициенция, това лекарство трябва да бъде използвано с внимание или въобще да не се използва.

При лечение на псориазис, терапията трябва да бъде прекъсната незабавно, в случай на значително намаление на броя на кръвните клетки, установено при проследяване на кръвната картина. При лечение на неоплазмите, терапията с метотрексат може да бъде продължена само ако възможният лечебен ефект оправдава риска от сериозна миелосупресия. Миелосупресия може да се яви също така след интратекално приложение на метотрексат. Пациенти със сериозна гранулоцитопения и температура трябва да бъдат подложени на незабавно изследване и обикновено е необходимо да им се приложат парентерални широкоспектърни антибиотици.

##### **Нарушения на имунната система**

Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание в случай на активна инфекция и обикновено е противопоказан при пациенти с имунодефицитни синдроми. По време на лечение с метотрексат, имунизацията може да не бъде ефективна. Имунизация с жива ваксина обикновено не се препоръчва. Докладвани са дисеминирани ваксинални инфекции след имунизация за дребна шарка при пациенти, подложени на лечение с метотрексат. Хипогамаглобулинемия е наблюдавана рядко.

##### **Нарушения на нервната система**

Главоболие, сънливост, неясно виждане, афазия, хемипареза, парези и конвулсии са докладвани след прилагане на метотрексат.

Има доклади за левкоенцефалопатия след интравенозно приложение на метотрексат при пациенти, които са претърпели краниоспинално облъчване.





Докладвана е също така хронична левкоенцефалопатия при пациенти с остеосаркома, на които са приложени високи дози метотрексат, последвани от интензивна протективна терапия с фолинова киселина, дори без краниално облъчване.

У пациенти, които са претърпели лечение с високи дози метотрексат, е наблюдаван преходен остър неврологичен синдром. Клиничните прояви могат да се състоят в ненормално поведение, огнищни сензомоторни феномени и абнормни рефлексии. Точната причина за тези симптоми е неизвестна.

Възможно е, НЛР след интратекално прилагане на метотрексат, да са свързани с токично увреждане на централната нервна система, което да бъде класифицирано по следния начин:

- химичен арахноидит със симптоми като главоболие, болки в гърба, скованост във врата, и температура
- парези, обикновено преходни, с парашлегия, въвличаща един или повече спинални нервни пътища
- левкоенцефалопатия с обърканост, възбуда, сомнолентност, атаксия, деменция и понякога сериозни конвулсии.

#### **Респираторни, торакални и медиастинални разстройства**

Докладвано е за смърт вследствие на интерстициален пневмонит, а понякога се явява хронична интерстициална обструктивна болест на белия дроб. Белодробни симптоми (специално суха, непродуктивна кашлица) или неспецифичен пневмонит по време на лечение с метотрексат, могат да бъдат индикация за потенциално опасна лезия и да изискват прекъсване на лечението и цялостно изследване на пациента. Макар че симптомите могат да бъдат променливи, пациент с индуцирана от метотрексат белодробна болест, типично повишава телесната температура, появява се кашлица, диспнея, хипоксемия и инфилтрат при белодробна радиография. Трябва да бъде изключена инфекция. Това състояние може да се яви при всяка дозировка. Свързаната с метотрексат белодробна патология е описвана рядко след интратекално приложение на метотрексат. В разгара на индуцирано от метотрексат белодробно заболяване е противопоказано повторно прилагане на метотрексат.

#### **Гастроинтестинални разстройства**

Гингивит, фарингит, стоматит, анорексия, гадене, повръщане, диария, хематемеза, мелена, гастроинтестинални улцерации, кървене и ентерит.

Когато се появят повръщане, диария или стоматит с възможна дехидратация, лечението с метотрексат трябва да се прекъсне до възстановяване на пациента. Метотрексат трябва да се използва с изключително внимание в случай на пептични улцерации или улцерозен колит.

#### **Хепато-билиарни разстройства**

Метотрексат може да причини остра (повишение на трансaminaзите) или хронична (фиброза и цироза) чернодробна токсичност. Хроничната токсичност е потенциално летална. Тя се явява обикновено след хронично използване (в повечето случаи 2 години или по-дълго) и след обща доза поне 1.5 g. В изследвания на пациенти с псориазис, хепатотоксичността изглежда се определя от общата кумулативна доза. Ефектът се потенцира от алкохолизъм, затлъстяване, диабет и напреднала възраст. Точна корелация все още не е определена.

Няма налична информация относно прогресирането и реверзибилността на лезиите. Трябва да се внимава при наличие на съществуващо увреждане на черния дроб или понижена функция на черния дроб.

Изследванията за чернодробната функция, включително серумния албумин, трябва да се провеждат редовно преди прилагане на метотрексат. Резултатите от изследванията са често



нормални при случаите с фиброза и цироза. Тези случаи могат да бъдат диагностицирани само посредством биопсия на черния дроб.

В случаите с псориазис и ревматоиден артрит се препоръчва да се прави чернодробна биопсия след обща кумулативна доза 1.5 g метотрексат. Макар че леките промени обикновено не са причина за избягване или преустановяване на лечение с метотрексат, лекарството трябва да бъде използвано внимателно.

#### **Кожни и подкожни разстройства**

Еритема, сърбеж, уртикария, фотосензитивност, депигментация, алопеция, екхимози, телеангиектазии, акне, фурунгулоза. Псориастичните лезии могат да се влошат от излагане на UV-облъчване. Радиационен дерматит и слънчево изгаряне могат да се обострят след прилагане на лечение с метотрексат.

#### **Мускулоскелетни, съединително тъканни и костни разстройства**

В комбинация с радиотерапия има повишен риск от некрози на меките тъкани.

#### **Бъбречни и уринарни разстройства**

Сериозна нефропатия или бъбречна инсуфициенция, азотемия, цистит и хематурия; високи дози метотрексат могат да предизвикат бъбречна токсичност с остра бъбречна инсуфициенция. Нефротоксичността обикновено е причинена от отлагане на метотрексат и 7-хидроксиметотрексат в бъбречните тубули.

#### **Репродуктивна система и разстройства в млечните жлези**

Дефектна овогенеза или сперматогенеза, преходна олигоспермия, менструална дисфункция и вагинални течения, инфертилитет, аборт, отклонения в развитието на плода, потискане на сперматогенезата, загуба на либидо и импотентност, могат да се срещнат след лечение с метотрексат.

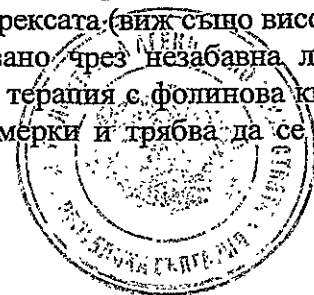
Други редки НЛР, свързани със или приписвани на употребата на метотрексат, са артралгия/миалгия, диабет, остеопороза, лимфоми, възможни инфекции, васкулити и внезапна смърт.

Докладвани са също така панцитопения и внезапно повишение на броя на ревматоидните нодули у пациенти с ревматоиден артрит при лечение с метотрексат

Докладвани са няколко случая с токсична епидермална некролиза и развитие на синдрома на Steven-Johnson.

### **4. 9. Предозиране**

Симптомите на предозиране включват една или повече нежелани лекарствени реакции, проявяващи се в сериозна степен. С удължаване на лечението, токсичните ефекти ще бъдат подчертани. В случай на предозиране трябва да се приложи фолинова киселина колкото е възможно по-скоро: поне 15 mg на всеки 3 часа интравенозно. Честотата на прилагане на дозите и величината на дозата на фолиновата киселина могат да бъдат адаптирани към количеството на приложения метотрексат и плазмената концентрация на метотрексата (виж също високи дози метотрексат). Интратекално предозиране може да бъде лекувано чрез незабавна лумбална пункция, последваща вентрикулолумбална перфузия и системна терапия с фолинова киселина. Ако е необходимо, трябва да бъдат взети общи поддържащи мерки и трябва да се направи преливане на кръв.



## 5. Фармакологични данни

### 5. 1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства. Антиметаболити. Аналози на фолиевата киселина  
АТС-код: L01BA 01.

Метотрексат принадлежи към групата на антиметаболитите. Той е антагонист на фолиевата киселина, който се свързва към хидрофолатната редуктаза, ензим, който редуцира дихидрофолиевата киселина до тетраhydroфолиева киселина. Това свързване причинява потискане на биосинтезата на тимидин и пурин. Във високи концентрации метотрексат също предотвратява инфлукса на фолат в клетките. Резистентност към метотрексат може да се яви поради намален транспорт на метотрексат през клетъчните мембрани и като резултат на променен афинитет на ензима дихидрофолат редуктаза към метотрексат.

При много високи концентрации ( $>20 \mu\text{mol/l}$ ), метотрексат може да пенетрира в клетките не само чрез един активен транспортен механизъм, но също чрез дифузия. Тази концепция е залегнала в основата на високо дозовата метотрексатна терапия.

### 5. 2. Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Метотрексат обикновено се абсорбира напълно след парентерално приложение. След интрамускулна инжекция, пиковото ниво в кръвта се достига след 30-60 минути.

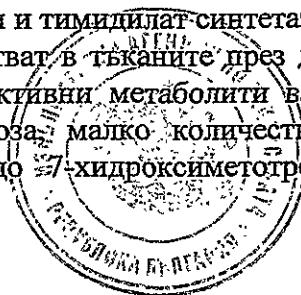
#### Разпределение

След интравенозно приложение, началният обем на разпределение е около 0.18 l/kg (18% от телесното тегло) и при еквилибриум около 0.4-0.8 l/kg (40-80 % от телесното тегло). Метотрексат бавно пенетрира в трети пространства като плеврални изливи и асцит, където след 6 часа се установява устойчиво съотношение с плазмената концентрация. Метотрексат се конкурира с редуцирани фолати за преносителя на активния транспорт на клетъчната мембрана. При серумни концентрации по-високи от 100  $\mu\text{M}$ , пасивната дифузия става най-важния път за да се постигнат ефективни интрацелуларни концентрации на метотрексат. В серума метотрексат е свързан около 50% към протеините.

Метотрексат не пенетрира през кръвно-мозъчната бариера в терапевтични концентрации след орално или парентерално приложение. В цереброспиналната течност могат да бъдат достигнати високи концентрации след интратекално прилагане на лекарството.

#### Биотрансформация

След абсорбция, метотрексат се метаболизира в черния дроб и интрацелуларно в полиглутамати, които могат да бъдат ре-конвертирани в метотрексат от хидролази. Тези полиглутамати действат като инхибитори на дихидрофолатредуктази и тимидилат-синтази. Малки количества на метотрексат полиглутамати може би присъстват в тъканите през дълги периоди от време. Ретенцията и удълженото действие на тези активни метаболити варира между различните клетки, тъкани и тумори. При нормална доза, малко количество от метотрексата може да бъде метаболизирано в черния дроб до 7-хидроксиметотрексат.



Натрупването на този неактивен метаболит може да бъде важно при лечението с високи дози метотрексат. Разтворимостта във вода на 7-хидроксиметотрексат е 3-5 пъти по-ниска от тази на оригиналната молекула. Полуживотът на метотрексат е около 3-10 часа при пациенти с псориазис, подложени на лечение и в случай на антинеопластична терапия с ниски дози (по-малко от 30 mg/m<sup>2</sup>). При пациенти с високо дозова терапия с метотрексат, полуживотът е 8-15 часа.

### Елиминиране

Елиминирането е главно чрез ренална екскреция и зависи от дозата и пътя на въвеждане в организма. След интравенозно въвеждане, 44-100% от приложената доза се екскретира непроменена в рамките на 24 часа в урината.

По-малко от 10% от приложената доза се екскретира през жлъчката. Предполага се съществуването на enteroхепатална рециркулация на метотрексата. Реналната екскреция е чрез гломерулна филтрация и активна тубулна екскреция. Не-линейната елиминация се дължи на насищане на бъбречната тубулна ре-абсорбция и е наблюдавана у пациенти с псориазис, лекувани с дози от 7.5-30 mg. Намалена бъбречна функция и също едновременно прилагане на лекарства, които също претърпяват тубулна секреция, (като слабите органични киселини например), могат да повишат значително концентрацията на метотрексат в серума. Има добра корелация между метотрексатния клирънс и ендогенния креатининов клирънс. Метотрексатният клирънс варира силно и е нормално установен по-ниско при високи дозировки. Доказано е, че намаленият клирънс е един от най-важните фактори, отговорен за токсичността на метотрексата. Токсичността на метотрексата в нормална тъкан е зависима повече от продължителността на експозицията, отколкото от величината на постигнатия пик на концентрацията. В случай, че пациент показва намалено елиминиране поради нарушена бъбречна функция, ефузия в третото пространство или поради друга причина, серумната концентрация на метотрексата може да остане повишена за дълги периоди от време.

Възможността от токсично въздействие след прилагане на високи дозировки или намалено елиминиране, се понижава чрез прилагането на калциев фолинат по време на последната фаза на елиминиране на метотрексат от плазмата. Относно разтворимостта на метотрексат в бъбреците: при терапията с високи дозировки, вероятността от преципитация на лекарството е по-висока при pH < 7. При прилагане на висока доза метотрексат се препоръчва хиперхидратация и алкализирание на урината, за да се избегне бъбречна токсичност.

Фармакокинетичният мониторинг на концентрацията на серумния метотрексат може да бъде полезен за откриване на пациенти с повишен риск за развитие на метотрексатна токсичност и може да улесни дозирането на калциевия фолинат.

Правила за мониториране на серумните концентрации на метотрексат и за адаптиране на дозата на калциевия фолинат са представени при "Дозировка и начин на употреба".

### 5. 3. Предклинични данни за безопасност

#### Мутагенност и увреждане на фертилността

Има данни, че метотрексат причинява хромозомни увреждания на животинските соматични клетки и човешките костномозъчни клетки, макар че аналогията с клиничната находка при хора остава недоказана. Трябва да се преценят преимуществата, спрямо



потенциалния риск, преди да се използва метотрексат в комбинация с други лекарства, особено при деца и млади пациенти.

Метотрексат притежава ембриотоксичност, причинява аборт и фетални дефекти при човека. Той също така предизвиква увреждане на фертилността, олигоспермия и менструални дисфункции по време на лечението и в течение на кратък период след прекратяване на лечението.

#### Карциногенност

Доказано е, че антимераболитите са карциногенни при животни и могат да доведат до повишен риск от развитието на вторични карциноми у хората, които се лекуват с тях.

Изследванията за карциногенност на метотрексата при животни не са могли да доведат до достоверни заключения в това отношение.

#### Тератогенност

Докладвано е, че метотрексат причинява смърт на фетуса и/или вродени аномалии. Следователно, той не се препоръчва при жени в детеродна възраст и с детеродни възможности.

#### Ефекти върху фертилността и репродукцията

Докладвано е, че метотрексат причинява увреждане на фертилността, олигоспермия и менструална дисфункция при хората по време на лечението и за къс период след спиране на терапията.

## 6. Фармацевтични данни

### 6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Компонент	Функция	Количество в						Specs.
		1 ml	1 флакон /ампула (2 ml)	1 флакон (4 ml)	1 флакон (8 ml)	1 флакон (20 ml)	1 флакон (40 ml)	
Sodium Chloride	Изотоничност	4.9 mg	9.8 mg	19.6 mg	39.2 mg	98.0 mg	196.0 mg	USP/ Eur.Ph.
Sodium Hydroxide	pH нагласяване	прибл. 4.8 mg	прибл. 9.6 mg	прибл. 19.2 mg	прибл. 38.4 mg	прибл. 96.0 mg	прибл. 192.0 mg	USNF/ Eur.Ph.
Water for Injection	Разтворител	1 ml	2 ml	4 ml	8 ml	20 ml	40 ml	USP/ Eur.Ph.

### 6. 2. Физикохимични несъвместимости

Други лекарства не трябва да бъдат смесвани с метотрексат в същия инфузионен контейнер. (Виж също раздел 4.2.)

### 6. 3. Срок на годност

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

### 6. 4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо място при температура под 25°C. Да се пази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



### 6. 5. Данни за опаковката

Ампули по 2 ml- по 5 броя в опаковка;

Флакони по 2, 4, 8, 20 и 40 ml; Флакони по 40 ml - по 10 броя в опаковка.

### 6. 6. Препоръки при употреба

Метотрексат, разтвор за инжекции, може да бъде разреден с 0.9% натриев хлорид инжекции или 5% глюкоза инжекции. Разреденият разтворът е стабилен за 24 часа. Всякакво останало, неизползвано количество от този разтвор, трябва да бъде изхвърлено. Други лекарства не трябва да бъдат смесвани с метотрексат в същия инфузионен контейнер.

*Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.*

### Боравене с препаратата и изхвърляне на отпадъците

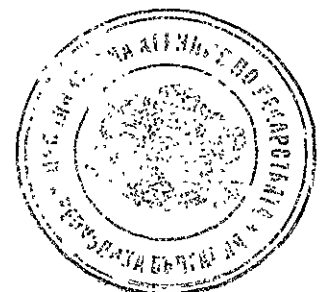
Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на метотрексат.

Както при всички цитотоксични лекарства, трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене с лекарството и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготвянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай - във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически безопасен кабинет - клас II), с работна повърхност, покрита с адсорбираща хартия за еднократна употреба, с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.
3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на инцидентно попадане на препаратата върху кожата, мястото да се измие обилно със сапун и топла вода; в случай на контакт с очите, незабавно да се приложи стандартната техника на промиване с обилно количество вода и/или физиологичен разтвор.
4. Да се използват приспособленията Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли - сонди и игли с клапани.
5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полиетиленови торби и изгорени при температура 1000°C или повече. Екскретите трябва да бъдат третираны по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.  
5 Basel Street  
P.O. Box 3190  
Petach Tikva  
Israel 49131



**Производител:**

Pharmachemie B.V. - Teva Group  
Swensweg 5, Haarlem, P.O. Box 552  
2003 RN Haarlem, The Netherlands

**8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

Регистрационен номер: 9800330

**9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р. България – 05.11.1998 г.****10. Дата на (частична) актуализация на текста – 12.12.2004 г.**