

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

*Methotrexate injectable solution 25 mg/ml*

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕТНОТРЕХАТЕ  
МЕТОТРЕКСАТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-12029/12.12.05

683/11.10.05 *Мет*

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Разтвор за инжекционно приложение:

флакони 25 mg/ml: Methotrexate sodium 50 mg/2ml x 5, 500/20 ml mg x 1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Показания

Methotrexate е цитостатик, използван за химиотерапия на злокачествени заболявания, както и за лечението на някои незлокачествени болести.

#### Онкологични показания

Methotrexate се използва при лечението на следните солидни тумори и злокачествени хематологични заболявания:

- карцином на гърдата;
- карцином на шийката на матката;
- карцином на глава и шия (сквамозен карцином);
- остеосарком;
- гестационни трофобластни неоплазии;
- дребноклетъчен карцином на белия дроб;
- карцином на пикочния мехур (локално напреднал/метастазирал);
- остра лимфобластна левкемия;
- лечение и профилактика на менинголевкемия или лимфом;
- неходжкинови лимфом;
- хистиоцитен или лимфоцитен лимфом, лимфом на Burkitt;
- овариален карцином;
- карцином на тестисите.

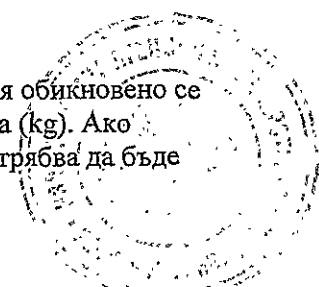
#### Неонкологични показания

- агресивна форма на ревматоиден артрит, неповлияващ се от конвенционална терапия;
- тежък псориазис.

### 4.2. Дозиране и начин на приложение

#### Онкологични показания

Дозировката на Methotrexate за лечение на злокачествените заболявания обикновено се изчислява според телесната повърхност на пациента ( $m^2$ ) или телесната маса (kg). Ако пациентът обаче има затлъстяване или тежка задръжка на течности, дозата трябва да бъде определяна според идеалното телесно тегло.



Терапевтичната доза на Methotrexate при лечението на злокачествените заболявания варира в много широки граници. Дозата, начинът на приложение (венозно болус, интрамускулно, интратекално) и терапевтичната схема варират според лекуваното заболяване, токсичността на едновременно използваното цитостатично лечение (лекарствено и лъчетерапия), състоянието на пациента и прилагането на съответни химиопротектиращи и общоукрепващи средства.

Интравенозните дози на Methotrexate варират обикновено между 30 и 120 mg/m<sup>2</sup> на курс при пациенти с нормална бъбречна функция. Могат да се прилагат високи дози на Methotrexate до 12 - 15 mg/m<sup>2</sup> (например при лечението на остеосарком), но такива високи дози трябва да се прилагат заедно с фолиева киселина (FA, калциев фолинат, защита с Leucovorin), за да се осигури предпазване от високата токсичност на Methotrexate. Още повече, високите дози не трябва да се прилагат под формата на струйна венозна инжекция и изискват предварителна хидратация и алкализация на урината. Дозата на Methotrexate трябва да бъде коригирана, когато той се употребява заедно с други цитостатици с припокриваща се токсичност. Особено внимание е необходимо, когато Methotrexate се комбинира с други нефротоксични лекарства (напр. Cisplatin).

Methotrexate, приложен интратекално, се използва за лечението на менинголевкемията, тъй като преминаването на лекарството от кръвта към цереброспиналната течност е минимално. При интратекално приложение трябва да се използват разтвори на Methotrexate без консерванти. Преди интратекалното приложение на Methotrexate обикновено се изтегля цереброспинална течност в обем, приблизително равен на обема на лекарството, което ще се инжектира (5- 15 ml). Препоръчителната доза на Methotrexate за интратекално приложение е 12 mg/m<sup>2</sup>, прилага се в продължение на 15-30 секунди един път или два пъти седмично. Съществува и алтернативна схема според възрастта на пациента: за деца под една година - 6 mg, 8 mg за едногодишните, 10 mg за двегодишните и 12 mg за възраст три и повече години.

Лъчетерапията на централната нервна система не трябва да се прилага едновременно с интратекален Methotrexate.

#### Неонкологични показания

При лечението на незлокачествените заболявания се използват ниски дози (прилагани под формата на мускулни инжекции).

■ *ревматоиден артрит*: Methotrexate се прилага в интермитиращи схеми с ниски дози.

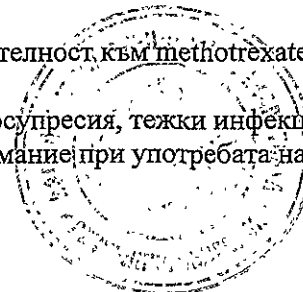
Обикновено началната доза е 7,5 mg един път седмично, приложена като еднократна доза седмично или разделена на приеми от 2,5 mg на дванадесет часови интервали в три дози всяка седмица. Дозите на всяка от схемите могат да се коригират постепенно до постигане на оптимален терапевтичен отговор, но обикновено не трябва да се надвишава обща седмична доза от 20 mg. След постигане на оптимален клиничен отговор дозата трябва да се намалява до най-ниската възможна ефективна. Не е известна оптималната продължителност на терапията. Ограничени данни от дългосрочни проучвания сочат, че началното клинично подобрене се поддържа най-малко 2 години с продължителна терапия.

■ *псориазис*: терапията с Methotrexate трябва да се прилага в доза 10-25 mg/седмично. След постигане на оптимален клиничен отговор дозовият режим трябва да се намалява до достигане на най-ниската възможна доза и най-дългия интервал без лечение.

#### 4.3. Противопоказания

Противопоказания за употреба са установена свръхчувствителност към methotrexate и тежко бъбречно увреждане.

Наличието на чернодробно увреждане, алкохолизъм, миелосупресия, тежки инфекции, пептична язва или улцерозен колит изискват изключително внимание при употребата на



Methotrexate като антинеопластично лечение и са противопоказание за неговата употреба при лечение на псориазис или ревматоиден артрит.

#### 4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Като общо правило Methotrexate трябва да се прилага под ръководството на лекари, добре обучени в употребата на цитостатици. Задължително е стриктното мониториране за токсичност, особено при използването на високи дози.

Лечението на ревматоидния артрит и псориазис трябва също да бъде назначавано и наблюдавано от лекар-специалист.

Въпреки че по честота и тежест токсичните ефекти са вероятно свързани с дозата и/или честотата на приложение на лекарството, токсичност може да възникне при всяка дозировка.

Пациентите трябва да бъдат напълно информирани от лекуващия лекар за риска от токсичност преди да започнат лечението с Methotrexate. Пациентите трябва да бъдат стриктно мониторирани по време на лечението, като особено внимание се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, както и при такива с плеврални изливи или при наличие на допълнителен трети пространствен компартимент (напр. асцит), тъй като излъчването на лекарството може да бъде затруднено.

Рутинните изходни изследвания трябва да включват: пълна кръвна картина, бъбречни и чернодробни функционални тестове и рентгенография на бял дроб и сърце. По време на лечението на ревматоиден артрит и псориазис се препоръчва мониториране на хематологичните показатели (поне един път месечно) и чернодробната и бъбречната функция (веднъж месечно до веднъж на три месеца). При онкологичните пациенти обикновено се изисква по-често мониториране. По време на лечението с Methotrexate рН на урината трябва да се поддържа алкално.

Амбулаторните пациенти на терапия с Methotrexate трябва да бъдат информирани за белезите и симптомите на токсичност, за необходимостта да посещават лекар си веднага, ако се появят и за нуждата от контролни прегледи, включително лабораторни изследвания за мониториране на токсичността.

*Специални предупреждения и предпазни мерки важат за следните случаи:*

**Инфекции:** Лечението с Methotrexate има имunosупресивно действие, което може евентуално да доведе до сериозни или дори фатални инфекции. Трябва внимателно да се следи за белези/симптоми на инфекция и при необходимост да се назначи мощна антибиотична терапия.

**Гастроинтестинална токсичност:** При поява на тежки и многократни повръщания, тежка и рецидивираща диария или разпространен улцериращ стоматит терапията с Methotrexate трябва да бъде прекратена поради риск от развитие на хеморагичен ентерит и перфорация на червата.

**Хепатотоксичност:** Често след приложение на Methotrexate се наблюдават преходни отклонения в чернодробните тестове (повишени трансминази), които обикновено не изискват преоценка на терапията с Methotrexate. Хронична чернодробна токсичност (фиброза и цироза) могат да се появят след продължително (две години и повече) лечение и високи кумулативни дози на лекарството. Въпреки че понастоящем чернодробната биопсия се счита за единственото сигурно доказателство за индуцирана от Methotrexate хепатотоксичност, функционалните чернодробни тестове трябва да се повтарят периодично по време на лечението. Необходимо е специално внимание при предшестващо увреждане на черния дроб или нарушена чернодробна функция. Персистиращи патологични отклонения и/или значително

намаляване на серумния албумин могат да са показатели за сериозно токсично увреждане на черния дроб и изискват преоценка.

**Белодробна токсичност:** Methotrexate може да причини белодробна токсичност и пациентите трябва да бъдат стриктно мониторирани за белодробни белези/симптоми (напр. суха, непродуктивна кашлица). При наличие на такива прояви лечението трябва да се спре и да се започне адекватна поддържаща терапия.

**Невротоксичност:** Системното приложение на високи дози или интратекалното приложение на Methotrexate може да предизвикат значителна токсичност за централната нервна система. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за неврологични белези/симптоми. При появата им лечението трябва да бъде преустановено и да бъде назначена адекватна терапия.

**Кожна токсичност:** Пациентите на терапия с Methotrexate трябва да избягват да стоят продължително на слънце незащитени или да ползват солариум поради опасност от фотосензитивни реакции.

**Бъбречна функция:** Methotrexate не е нефротоксичен, но почти изцяло се екскретира чрез бъбреците. Рискът от бъбречно увреждане, водещо до остра бъбречна недостатъчност, дължаща се основно на преципитация на непромененото лекарство и метаболитите в бъбрека, може да бъде намален чрез адекватна перорална хидратация и алкализация на урината (Methotrexate е слаба киселина и показва склонност към преципитация при рН на урината под 6,0). Периодично трябва да се изследва бъбречната функция.

**Високодозна терапия:** Задължително трябва да се прилага фолиева киселина (калциев фолинат) при лечение с високи дози Methotrexate. Трябва да се прилагат фолиева киселина, хидратация и алкализирание на урината при постоянно мониториране на токсичните ефекти и елиминирането на Methotrexate.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Methotrexate често се използва в комбинация с други цитостатици. При комбинация на лекарства с подобни фармакологични ефекти в химиотерапевтичните схеми могат да се очакват прояви на адитивна токсичност. Изисква се специално мониториране по отношение на костномозъчно потискане, бъбречна, гастроинтестинална и белодробна токсичност.

След резорбцията methotrexate се свързва частично със серумния албумин: едновременната употреба на други лекарства, конкуриращи се за едни и същи места на свързване, може да доведе до изместване на methotrexate, увеличаване на плазмената концентрация и риск от токсичност. *Салицилати, сулфонамиди, сулфанилурейнни съединения, phenytoin, phenylbutazone, аминокиселина, някои антибиотици като пеницилини, tetracycline, pristinamycin, probenecid и chloramphenicol* имат инхибиращ/компетитивен ефект с methotrexate върху свързването със серумните протеини. Също така, хиполипидемичните съединения, напр. *cholestiramine*, са доказано предпочитания субстрат, що се отнася до серумните протеини, когато се приемат в комбинация с methotrexate.

Тежко и понякога фатално усилване на токсичността на methotrexate е съобщавано при едновременно приложение с *нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)*, включително аспирин и други *салицилати, azapropazone, diclofenac, indomethacin и ketoprofen*. Механизмът не е изяснен, но може да включва както изместване на Methotrexate от протеин-свързващите места, така и инхибиращия ефект на НСПВС върху синтеза на простагландин Е2, което води до значително намаление на бъбречния кръвоток; в резултат на което се намалява екскрецията на methotrexate. Съобщава се, че *naproxen* не влияе върху фармакокинетиката на methotrexate, но е описан случай на фатално взаимодействие. Независимо от рисковете, methotrexate и НСПВС често се изписват едновременно при

лечението на ревматоиден артрит: при повишено внимание и адекватно мониториране ниските дози (7,5 до 15 mg/седмично), приемани в комбинация, не са противопоказани.

Едновременната употреба на *pyrimethamine* или *trimetoprim* може да увеличи токсичните ефекти на *methotrexate* поради адитивен антифолатен ефект. Обратното, *мултивитамините*, включващи фолиева киселина или нейни деривати, могат да променят отговора към *methotrexate* и не трябва да се дават на пациенти, приемащи *methotrexate*.

Установено е, че прилагането на *L-asparaginase* може да антагонизира ефекта на *methotrexate*.

При едновременна употреба на *methotrexate* с *etretinate* е описан повишен риск от хепатотоксичност.

Анестезията с *диазотен оксид* потенцира ефекта на *methotrexate* върху фолиевия метаболизъм, в резултат на което може да се стигне до тежка непредвидима миелосупресия и стоматит. Този ефект може да бъде намален чрез използване на защита с фолиева киселина.

*Amiodarone*, прилаган на пациенти на терапия с *methotrexate* за псориазис, индуцира развитието на разязвени кожни лезии.

Описан е кожен рак при няколко пациенти с псориазис или *mycosis fungoides* (кожен Т-клетъчен лимфом), получаващи едновременно *methotrexate* плюс *PUVA* (*methoxalen* и ултравиолетови лъчи).

Едновременно приложение на еритроцитна маса и *methotrexate* трябва да става внимателно: пациенти на 24-часова инфузия с *methotrexate* и последващи трансфузии са имали прояви на повишена токсичност, вероятно в резултат на продължителни високи серумни концентрации на *methotrexate*.

*Methotrexate* е имunosупресор и може да намали имунния отговор към едновременно прилагани *ваксини*. Могат да се появят тежки антигенни реакции при едновременно прилагане на жива ваксина.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Аборти, смърт на плода и/или вродени аномалии са възниквали при бременни жени на терапия с *Methotrexate*. Ако лекарството се прилага по време на бременност или пациентката забременее, докато приема *Methotrexate*, тя трябва да бъде информирана за възможната опасност за плода.

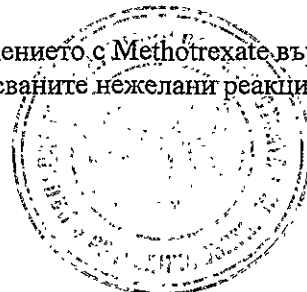
Жени в репродуктивна възраст не трябва да приемат лекарството, докато не се изключи бременност. Те трябва да бъдат съветвани да прилагат сигурни контрацептивни мерки по време на и около 3 месеца след спиране на лекарството.

Майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят децата си, докато са на терапия с *Methotrexate*, тъй като лекарството се екскретира с кърмата и може да е възможна причина за сериозни нежелани реакции.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които категорично да се отнасят до ефекта на лечението с *Methotrexate* върху способността за шофиране или работа с машини. На базата на описваните нежелани реакции, обаче, лекарството се счита за потенциално опасно.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции



Много от нежеланите реакции при лечението с Methotrexate не биха могли да бъдат избегнати поради фармакологичното действие на лекарството. Нежеланите лекарствени реакции обаче обикновено са обратими, ако се установят рано. Основните токсични ефекти на Methotrexate засягат нормалните бързо пролифериращи тъкани, особено костния мозък и гастроинтестиналния тракт. Обикновено най-ранните белези на токсичност са улцерациите по оралната мукоза. Най-честите нежелани лекарствени реакции включват: стоматит, левкопения, гадене и стомашно неразположение. Както и при другите цитостатици обаче, различните дози/начини на приложение могат да доведат до различна по честота/интензивност токсичност.

Нежеланите лекарствени реакции за различните органи и системи са както следва:

*Хематологични ефекти:* костномозъчна супресия (левкопения, неутропения, тромбоцитопения и анемия). Най-ниската стойност на циркулиращите левкоцити, неутрофили и тромбоцити обикновено е между 5 и 13 дни след интравенозна болусна доза (с възстановяване между 14 и 28 дни). Понякога левкоцитите и неутрофилиите могат да намалят броя си двукратно - първото понижение възниква след 4-7 дни, а второто максимално понижение е след 12-21 дни, последвано от възстановяване. Могат да се очакват клинични последици като фебрилитет, инфекции и кървене с различни локализации.

Описани са случаи на мегалобластна анемия, главно при пациенти в напреднала възраст на дългосрочна седмична терапия с Methotrexate. Допълнително приложение на фолиева киселина може да позволи продължаването на терапията с Methotrexate с преодоляване на анемията.

*Гастроинтестинални ефекти:* може да се появи мукозит (стоматит, гингивит, глосит, ентерит), както и гадене, повръщане и диария. Клиничните последици от тази токсичност могат да бъдат улцерация и кървене от лигавиците на устата и/или други участъци на гастроинтестиналния тракт, перфорация на черва, абдоминален дискомфорт, анорексия.

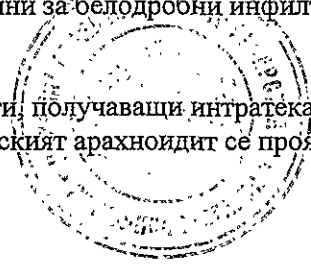
Прилагането на Methotrexate е било свързано с остра и хронична хепатотоксичност. Често са описвани промени във функционалните чернодробни тестове (увеличени трансаминази и LDH), но те обикновено се нормализират в рамките на един месец след спиране на терапията. Дългосрочното (2 години и повече) лечение и високите кумулативни дози на лекарството могат да доведат до по-значими чернодробна фиброза или цироза. Изглежда, че рискът от развитие на хронична хепатотоксичност при пациенти с псориазис зависи не само от кумулативната доза на лекарството, но също и от наличието на придружаващи заболявания, като алкохолизъм, затлъстяване, диабет, напреднала възраст и употреба на съединения, съдържащи арсен.

*Свърхчувствителност и дерматологични ефекти:* след прилагане на Methotrexate са описани еритематозни обриви, уртикария и сърбеж. Описани са и анафилактични реакции и кожни улцерации/некрози, съответстващи на токсична епидермална некролиза.

Може да възникнат и дерматити, акне/фурункулоза/фоликулит, васкулит, петехии, екхимози, телеангиектазия, фотосензитивност, кожна депигментация/хиперпигментация и алопеция. Парене и еритем могат да се появят в псориазични участъци 1-2 дни след всяка доза, като те се утешават от съпътстващо излагане на ултравиолетови лъчи.

*Белодробни ефекти:* могат да възникнат интерстициален пневмонит, интерстициална фиброза, обратими еозинофилни белодробни инфилтрати. Описвани са случаи на хронично интерстициално белодробно заболяване. Проявите на хронична интерстициална белодробна токсичност обикновено включват фебрилитет, кашлица (особено, суха и непродуктивна), диспнея, гръдна болка, хипоксемия и/или рентгенографски данни за белодробни инфилтрати (обикновено дифузни и/или алвеоларни).

*Ефекти върху централната нервна система:* при пациенти, получаващи интратекално високи дози Methotrexate, е описана невротоксичност. Химическият арахноидит се проявява с



главоболие, болка в гърба, вратна ригидност. Подострата форма на токсичност може да се характеризира с различни степени на пареза. Описани са случаи на параплегия и повишено ликворно налягане. Късният синдром, възникващ месеци до години след лечението, се характеризира с некротизираща левкоенцефалопатия. Този синдром може да започне незабелязано и да прогресира до обърканост, ступор, гърчове, атаксия и деменция. Ефектите са дозозависими и обикновено са налице, когато Methotrexate се прилага интратекално в дози над 50 mg в комбинация с лъчетерапия на главата и системна терапия с Methotrexate. При деца, които са били на комбинирана терапия с Methotrexate интратекално и лъчетерапия на главата, са описани конгнитивни нарушения.

*Ефекти върху урогениталната и репродуктивната системи:* могат да се появят бъбречна недостатъчност, азотемия, цистит, хематурия. Описвани са също дефектна овогенеза или сперматогенеза, преходна олигоспермия, нарушена функция на урогениталната система, повишена вагинална секреция, стерилитет, аборти и фетални аномалии.

*Карциногенност:* установено е, че химиотерапевтиците са свързани с увеличен риск от развитие на вторични тумори при хората. При терапия с Methotrexate са съобщавани доказателства за хромозомно увреждане на животински соматични клетки и човешки костномозъчни клетки.

*Други нежелани лекарствени реакции:* Други нежелани лекарствени реакции, свързани с прилагането на Methotrexate включват: температура с втрисане, общо неразположение, умора, главоболие, гадене, световъртеж, шум в ушите, нарушено зрение и дразнене на очите. Метаболитни нарушения, бързо развитие на диабет и остеопоротични ефекти, включително асептична некроза на главата на фемура.

#### 4.9. Предозиране

Острото предозиране с Methotrexate ще доведе до тежка миелосупресия и гастроинтестинална токсичност с анорексия, прогресивна загуба на тегло и кръвениста диария. Фолиевата киселина (калциев фолинат, защита с Leucovorin) е мощно средство за неутрализиране на незабавния токсичен ефект на предозирания по невнимание Methotrexate. Прилагането на фолиева киселина трябва да започне възможно най-скоро, за предпочитане в рамките на първия час, в доза, равна или по-висока от дозата на Methotrexate.

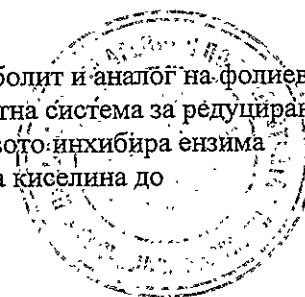
В случаи на голямо предозиране може да се наложи хидратация и алкализирание на урината, за да се предотврати преципитацията на лекарството и/или неговите метаболити в бъбречните тубули.

Интратекално предозиране по невнимание може да се овладее с повтарящи се лумбални пункции незабавно след установяването на предозирането, като цереброспиналната течност се дренира до нормализиране на налягането. Ако дозата надвишава 100 mg, трябва да се има предвид спешна неврохирургична операция с вентрикуллумбална перфузия след незабавен дренаж на цереброспиналната течност. Могат да се обмислят и продължителен дренаж на цереброспиналната течност или многократен обмен на цереброспиналната течност, но те вероятно не са толкова ефикасни.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Methotrexate (4-амино-10 метил фолиева киселина) е антиметаболит и аналог на фолиевата киселина. Лекарството навлиза в клетките чрез активната транспортна система за редуцирани фолати и в резултат на относително необратимо свързване лекарството инхибира ензима дехидрофолатредуктаза, който катализира редукцията на фолиевата киселина до



тетраhydroфолиева киселина. Инхибираното образуване на тетраhydroфолати води до нарушаване синтезата и възстановяването на ДНК и клетъчната репликация. Афинитетът на дихидрофолатредуктазата за Methotrexate е значително по-голям от неговия афинитет за фолиева и дихидрофолиева киселина и следователно, дори много големи количества фолиева киселина, дадени едновременно, не биха могли да предотвратят ефектите на Methotrexate. Лекарството изглежда също води до увеличаване на интрацелуларния дезоксиаденозин трифосфат, за който се счита, че инхибира рибонуклеотидната редукция и полинуклеотидната лигаза-ензим, който взема участие в синтеза и възстановяването на ДНК.

Активно пролифериращите тъкани като злокачествените клетки, костния мозък, феталните клетки, букалната и интестиналните лигавици, сперматогониите и клетките на пикочния мехур са като цяло по-чувствителни към фармакологичното действие на Methotrexate.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

След интрамускулно приложение се постига бърза и пълна абсорбция. Пиковите плазмени нива се достигат в рамките на 0,5 до 2 часа.

### *Разпределение*

Около 50% от абсорбирания methotrexate е обратимо свързан със серумните протеини, но лесно навлиза в клетките на тъканите, откъдето активно се транспортира през клетъчните мембрани.

Methotrexate се разпределя лесно в тъканите на тялото с най-висока концентрация в бъбреците, жлъчния мехур, слезката, черния дроб и кожата. Малки или незначителни количества преминават през кръвномозъчната бариера и навлизат в цереброспиналната течност след парентерално приложение; това може да се увеличи с даване на по-високи дози. Малки количества са били установени в слюнката и кърмата. Лекарството преминава плацентарната бариера.

Methotrexate се задържа за няколко седмици в бъбреците и за няколко месеца в черния дроб дори след еднократна терапевтична доза. Прилагането на повтарящи се дневни дози води до постоянни серумни концентрации и тъканна кумулация на methotrexate. Лекарството прониква в течности на третия пространствен компартимент като плеврални изливи, асцит и изразени тъканни отоци.

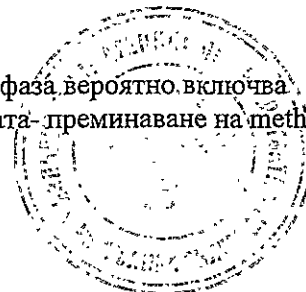
### *Метаболизъм*

Прилагано в ниски дози, лекарството изглежда не претърпява съществен метаболизъм. След високи дози methotrexate той подлежи на чернодробен и интрацелуларен метаболизъм до полиглутаматни форми, които се превръщат обратно в methotrexate от хидролизиращи ензими. Може да възникне леко изразен метаболизъм до 7-хидрокси метаболит при обичайно предписваните дози.

Преди абсорбция methotrexate може да бъде частично метаболизиран от интестиналната флора до 2,4-диамино-N10-метилптероидна киселина, фармакологично неактивен метаболит.

### *Екскреция*

Има данни, че клирънсът от плазмата е трифазен: първата фаза вероятно включва разпределение в органите, втората - бъбречна екскреция и третата - преминаване на methotrexate в enteroхепаталния кръговрат.





Терминалното време на полуживот варира от 8 до 15 часа след високи дози парентерална терапия. Тоталният клирънс е около 12 l/h, но съществуват широки индивидуални различия. Забавеният клирънс на лекарството се счита за един от основните фактори за лекарствена токсичност.

Екскрецията е главно през бъбреците чрез гломерулна филтрация и активен транспорт. До 92% от еднократната доза се екскретират непроменени с урината в рамките на 24 часа след интравенозно приложение, последвани от екскреция на 1-2% от задържаната доза дневно. Малки количества се екскретират с фекалиите, вероятно чрез жлъчката.

Начинът на елиминиране обаче варира значително според дозировката и начина на приложение. Екскрецията на methotrexate е затруднена и по-често е налице кумулация при пациенти с увредена бъбречна функция. В допълнение, едновременното прилагане на слаби органични киселини, напр. салицилати, може да потисне клирънса на methotrexate. Лекарството се излъчва бавно от третия компартимент, което води до удължаване на елиминирането от плазмата и повишаване на риска от токсичност.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Интраперитонеалната LD 50 на methotrexate е 94 и 6-25 mg/kg, съответно за мишки и плъхове. Пероралната LD 50 на съединението при плъхове е 180 mg/kg. Поносимостта към methotrexate при мишки нараства с възрастта. При кучета интравенозни дози от 50 mg/kg са летални. Основните прицелни органи след единична доза са хемопоетичната система и гастроинтестиналният тракт.

Бяха проучени токсичните ефекти след повтарящи се дози methotrexate при мишки и плъхове. Основните прицелни органи на methotrexate при гореописаните животински видове са хемопоетична система, гастроинтестинален тракт, бял дроб, черен дроб, бъбреци, тестиси и кожа. Поносимостта на мишки към хронични дози methotrexate нараства с възрастта.

В няколко *in vitro* и *in vivo* изследвания methotrexate е бил генотоксичен, токсичен за мъжките репродуктивни органи, ембриотоксичен и тератогенен при мишки, плъхове и зайци.

От проучвания върху жизнения цикъл при мишки и хамстери няма данни за карциногенност. Въпреки това methotrexate, както и другите цитостатици, трябва да се счита за потенциално карциногенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride, Sodium hydroxide, Water for injection q.s.

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Има данни, че methotrexate е несъвместим с cytarabine, fluorouracil и prednisolone.

### 6.3. Срок на годност

2 години

### 6.4. Специални условия на съхранение

Methotrexate флакони, съдържащи разтвор за инжекции, трябва да се съхранява на защитено от светлина място и при температура под 25°C.



Има данни, че при съхранението на разтвори, разредени в 0,9% натриев хлорид за инжекции в поливинилхлоридни сакове разлагането от светлина е незначително. Съхранение при нормално осветление води до малка промяна в концентрацията на лекарството в продължение на 24 часа и намаляване с 12% за 48 часа. Най-голяма е загубата в незащитени полибутадиенови системи с почти 80% загуба на лекарството в продължение на 48 часа.

#### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

инжекционен разтвор 25 mg/ml:

2 ml x 5 флакона

20 ml x 1 флакон

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Предпазни мерки: поради токсичното действие на това вещество трябва да се спазват следните предпазни мерки:

- персоналът трябва да бъде добре обучен технически за приготвяне и съхранение на цитостатиците;
- бременни от персонала не трябва да работят с това лекарство;
- персоналът, който приготвя инжекционния Methotrexate, трябва да носи защитно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- трябва да бъде определено работно място за приготвяне (за предпочитане под система с ламинарен поток). Работната повърхност трябва да бъде защитена с абсорбентна хартия с пластмасово покритие за еднократна употреба;
- всички средства, използвани при приготвянето, прилагането или почистването, включително ръкавици, трябва да бъдат поставяни в специални еднократни торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура;
- при случаен контакт с кожата или очите те трябва да се промият обилно с вода или разтвор на натриев бикарбонат. Да се потърси лекарска помощ.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Enterprises SARL  
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,  
L-1855 Luxembourg  
G. D. of Luxembourg

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

9600120

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

05.06.1996

#### **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

