

## METHOTREXAT LACHEMA 5, 20, 50

флакони

### Състав

1 флакон съдържа:

METHOTREXAT LACHEMA 5

метотрексате (methotrexate) 5 mg; натриев хлорид (sodium chloride) 16,5 mg;  
натриева основа (sodium hydroxide) до pH 7,5; вода за инжекции до 2 ml

METHOTREXAT LACHEMA 20

метотрексате (methotrexate) 20 mg; натриев хлорид (sodium chloride) 14 mg;  
натриева основа (sodium hydroxide) до pH 7,5; вода за инжекции до 2 ml

METHOTREXAT LACHEMA 50

метотрексате (methotrexate) 50 mg; натриев хлорид (sodium chloride) 35 mg;  
натриева основа (sodium hydroxide) до pH 7,5; вода за инжекции до 5 ml

### Лекарствена форма и съдържание

Разтвор инжекционен.

Жълт до жълто-кафяв разтвор.

Оригинална опаковка- 10 флакона

### Производител и притежател на разрешението за употреба

PLIVA – Lachema a.s.

Karásek 1

621 33 Brno

Czech Republic

### Действие

Лекарственият продукт Methotrexat Lachema е аналог на фолиевата киселина, антиметаболит, подходящ за лечението на много злокачествени заболявания. 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. Метотрексата селективно инхибира клетъчното деление във фаза S на клетъчния цикъл, при което активно пролифериращите

тъкани са по-чувствителни на действието на антиметаболита. Метотрексатът прониква в клетката чрез активен транспортен механизъм, като увредените клетки проявяват устойчивост към метотрексатът. Устойчивостта може да бъде преодоляна чрез прекомерно повишение на дозата. Приложението на калциев фолонат с повтарящи се малки дози може да прекрати действието на метотрексатът в нормалните клетки, но при нарушен транспортен механизъм калциевия фолонат не прониква в туморните клетки. На това е основан принципа на прилагането на високите (грамови) дози метотрексат.

### **Фармакокинетика**

След парентералното приложение, метотрексатът достига максимални серумни концентрации между половин до един 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 елиминира 50% до 80% от лекарственото вещество.

### **Показания**

Methotrexat Lachema разтвор инжекционен, е противотуморен лекарствен продукт от групата на антиметаболитите, 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, малигнен лимфом, 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.

### **Противопоказания**

Метотрексат не се прилага при бременни и кърмачки; 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, страдащи от инфекции, стомашна и дуоденална язва, улцерозен колит, общо тежко състояние, изразена имунна недостатъчност и свръхчувствителност към метотрексатът.

### **Лекарствени и други взаимодействия**

Повишени токсични лекарствени взаимодействия могат да се появят при едновременната употреба на метотрексат с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (салицилати и фенилбутазон);

тетрациклини; хлорамфеникол; триметоприм-сулфаметоксазол; сулфонамиди; парааминобензоена киселина и дифенилхидантуин. Витаминни продукти, съдържащи фолиева киселина или нейни производни, могат да понижат действието на лекарствения продукт.

### **Специални предупреждения относно употребата**

Methotrexat Lachema разтвор инжекционен може да бъде прилаган само от квалифициран лекар специалист, а при децата от квалифициран педиатър с опит в използването на лекарствения продукт.

По време на лечението с високи дози с метотрексат, болният трябва да бъде под непрекъснат лекарски контрол. Необходимо е да се следи стойността на рН на урината на болния и чрез подходящи инфузионни разтвори се осигурява нейната алкализация. 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. Не се препоръчва употребата на алкохол по време на лечението с метотрексат.

### **Бременност и кърмене**

Methotrexat Lachema разтвор инжекционен е противопоказан при бременност. Терапията с метотрексат по време на кърмене е противопоказана, поради възможното преминаване на лекарствения продукт в майчиното мляко.

### **Влияние 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.

### **Дозировка и начин на употреба**

Лекарственият продукт Methotrexat Lachema може да се прилага интрамускулно, интравенозно, интраартериално или интратекално.

При химиотерапията 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 7 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 100%.

Препоръчаната доза според възрастта е:

Под 1 годишна възраст	6mg
1 година	8mg
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 3mg 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

калциев фолинат 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. Алкализирането се провежда например чрез инфузия на разтвор на  $\text{NaHCO}_3$  (20 до 25 mmol/l) в количество 3 l/m<sup>2</sup> за 24 часа или чрез перорално приложение на  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{NaHCO}_3$ . При децата се прилагат дози изчислени в зависимост от повърхността на тялото, според отделните схеми за дозировка.

### **Препоръки при употреба**

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

В случай, че разтворът не бъде приложен веднага след отваряне и разреждане, трябва да се спазят стриктно условията и времето за съхранение му. Този период на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

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

### **Предозиране**

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

### **Нежелани лекарствени реакции**

Появата и силата на нежеланите лекарствени реакции на метотрексата зависят преди всичко от дозата, продължителността на приложението и общото състояние на болния.

Главно се появява гадене и повръщане, чревни разстройства, гастроинтестинално кървене и улцерации, отпадналост, 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. Смущения в дейността на бъбреците може да се появи в резултат на съсирване на метаболитите на метотрексата в бъбречните каналчета при кисела реакция 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.

#### **Специални условия на съхранение**

Methotrexat Lachema разтвор инжекционен трябва да се съхранява в оригинална опаковка на защитено от светлина място при температура под 10°C.

#### **Срок на годност**

2 години

Да не се употребява след обявения на опаковката срок на годност!

Да се съхранява на недостъпни за деца места!

#### **Дата на последната редакция на листовката**

2003 г.