

**Листок-вкладыш – информация для потребителя
МЕТОТРЕКСАТ, лиофилизат
для приготовления раствора для инъекций 50 мг
Действующее вещество: метотрексат (в виде метотрексата натрия)**

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.
- Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 данного листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что собой представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ
3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

**1. Что собой представляет препарат МЕТОТРЕКСАТ,
и для чего его применяют**

МЕТОТРЕКСАТ относится к группе лекарств, называемых противоопухолевыми препаратами. Лечение противоопухолевыми препаратами называют «химиотерапией». МЕТОТРЕКСАТ применяется при лечении следующих заболеваний:

- гестационная хориокарцинома, деструктирующий пузырьный занос и пузырьный занос;
- менингиальная лейкемия (профилактика при остром лимфобластном лейкозе и лечение);
- рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легких;
- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);
- неходжинские лимфомы;
- неметастатическая остеосаркома;
- тяжелые формы псориаза, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит.

МЕТОТРЕКСАТ может назначаться отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами в зависимости от показания к применению.

**2. О чем следует знать перед применением
препарата МЕТОТРЕКСАТ**

Соблюдайте все рекомендации вашего врача!

Применение МЕТОТРЕКСАТА противопоказано при:

- повышенной чувствительности к метотрексату;
- тяжелых нарушениях функции почек или печени;
- алкогольной зависимости;
- тяжелых острых или хронических инфекционных заболеваниях (например, туберкулез,

ВИЧ-инфекция или иные синдромы иммунодефицита);

- язвах ротовой полости, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки;
- сопутствующей вакцинации живыми вакцинами;
- нарушениях кроветворения в анамнезе, таких как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия;
- беременности;
- грудном вскармливании.

Если вы не уверены, относится ли к вам что-либо из вышеперечисленного, сообщите лечащему врачу перед применением препарата МЕТОТРЕКСАТ.

Особые указания и меры предосторожности

Применение метотрексата требует соблюдения ряда предосторожностей, в частности:

- при проведении курса лечения метотрексатом вам может быть назначено применение кальция фолината для уменьшения токсических эффектов высоких доз препарата,
 - при лечении высокими дозами вам дополнительно будут назначены анализы для определения концентрации метотрексата в плазме, рН мочи (перед каждым введением и каждые 6 ч на протяжении всего периода применения),
 - для своевременного выявления симптомов интоксикации вам также будут назначены анализы крови (общий и биохимический),
 - метотрексат потенциально может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности, риск развития которых возрастает при алкоголизме, ожирении, сахарном диабете и у пожилых пациентов. В данной связи вам может быть назначено проведение биопсии печени, на основании результатов которой терапия может быть продолжена либо отменена. Во время первоначальной терапии возможны незначительные гистологические изменения печени (незначительные воспаление и жировые изменения), что не является основанием для отказа или прекращения лечения, но указывает на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата,
 - вам может быть назначена периодическая рентгеноскопия органов грудной клетки,
 - до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса лечения вам могут быть назначены анализы для контроля за состоянием костно-мозгового кроветворения,
 - при развитии диареи и язвенного стоматита терапия метотрексатом может быть прервана вследствие высокого риска развития тяжелых осложнений,
 - при применении метотрексата возможна реакция фотосенсибилизации. Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО,
 - необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 до 12 мес после применения препарата. Членам вашей семьи, проживающим с вами, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита. Вам следует избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот,
 - пациенты с ревматоидным артритом, включая полиартритный ювенильный ревматоидный артрит, могут продолжить прием аспирина, НПВП и/или низких доз стероидов, хотя возможность увеличения токсичности с сопутствующим применением НПВП, включая салицилаты, не была полностью изучена. Доза стероидов может быть постепенно уменьшена. Комбинированное использование метотрексата, золота, пенициллина, гидроксихлорохина, сульфасалазина или цитостатиков не было изучено и может привести к увеличению частоты побочных эффектов. Отдых и физиотерапия, как рекомендовано, должны быть продолжены,
 - имеются сообщения о развитии легочного кровотечения при применении метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом. Если во время лечения появляется кровь в мокроте или кровохарканье, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.
- Если вы, ваш партнер или опекун заметили появление новых или ухудшение имеющихся неврологических симптомов, включая мышечную слабость, нарушение зрения, изменения

мышления, памяти и ориентации, ведущие к спутанности сознания и изменению личности, следует немедленно обратиться к врачу. Описанные состояния могут быть симптомами очень редкой серьезной инфекции головного мозга, известной как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).

Дети и подростки

Препарат метотрексат показан к применению у детей.

Другие препараты и МЕТОТРЕКСАТ

Проконсультируйтесь с лечащим врачом, если вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать любые другие препараты. Это относится и к любым препаратам, которые вы купили без рецепта врача, а также к вакцинам.

Следующие лекарственные средства могут взаимодействовать с метотрексатом при совместном применении:

- салицилаты, фенитоин, сульфаниламиды, производные сульфанилмочевины, аминокислоты, пириметамин или триметоприм, гиполипидемические лекарственные средства (колестирамин): усиливают токсичность метотрексата,
- НПВП (фенилбутазон, пироксикам, дифлунисал, индометацин, кетопрофен): на фоне высоких доз метотрексата увеличивают концентрацию и замедляют элиминацию последнего,
- лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию (например, пробенецид): повышают токсичность метотрексата за счет уменьшения выведения его почками,
- фолиевая кислота и ее производные: снижают эффективность метотрексата,
- непрямые антикоагулянты (производные кумарина или индандиона): метотрексат усиливает их действие и повышает риск кровотечений,
- антибиотики, плохо всасываемые в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол): снижают абсорбцию метотрексата и нарушают его метаболизм,
- пенициллины: снижают почечный клиренс метотрексата,
- ретиноиды, азатиоприн, сульфасалазин, этанол и др. гепатотоксические ЛС: повышают риск развития гепатотоксичности,
- противоподагрические лекарственные средства (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон): метотрексат повышает концентрацию мочевой кислоты в крови и увеличивает риск развития нефропатии, поэтому может потребоваться коррекция дозы данных препаратов,
- динитрогена оксид (препарат для анестезии): может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита,
- ацикловир для парентерального применения на фоне интратекального введения метотрексата повышает риск развития неврологических нарушений,
- цитарабин: может обуславливать развитие синергидного цитотоксического эффекта,
- аспарагиназа: возможно блокирование действия метотрексата,
- неомидин (для приема внутрь): может снижать всасывание метотрексата (для приема внутрь),
- PUVA-терапия (метоксален и УФО) у пациентов с псориазом или грибковым микозом: возможность развития рака кожи,
- лучевая терапия: увеличение риска угнетения костного мозга,
- живые вирусные вакцины: интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин.

Фолатсодержащие лекарственные средства (в т.ч. поливитамины) уменьшают токсическое влияние метотрексата на костный мозг.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если вы беременны, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

В исследованиях на животных метотрексат проявлял тератогенные свойства.

Во время лечения, а также спустя 6 месяцев после лечения пациентам репродуктивного возраста обоего пола рекомендуется применять соответствующие средства контрацепции для предупреждения беременности.

Если во время лечения у вас либо у вашей партнерши наступила беременность, немедленно сообщите своему лечащему врачу.

Откажитесь от грудного вскармливания на время терапии метотрексатом.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

МЕТОТРЕКСАТ может вызывать головокружение, спутанность сознания и сонливость. Если это произойдет, воздержитесь от управления транспортными средствами и от работы с механизмами.

3. Применение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Назначение и контроль терапии метотрексатом будет проводиться врачом.

Тщательно следуйте всем инструкциям, данным вам лечащим врачом.

При появлении сомнений либо вопросов, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Врач определит подходящую вам дозу препарата, способ и частоту введения, продолжительность лечения. Доза будет зависеть от диагноза, общего состояния, параметров тела и функции печени и почек согласно анализам крови.

Препарат МЕТОТРЕКСАТ может быть назначен внутривенно, внутриаартериально, интратекально (в определенное пространство спинного мозга), подкожно.

Дозы препарата свыше 100 мг/м² вводят только внутривенно капельно (инфузионно).

Метотрексат для терапии ревматических заболеваний или заболеваний кожи применяется по схеме только один раз в неделю!

Неправильное применение метотрексата может привести к развитию серьезных нежелательных эффектов, в том числе с летальным исходом.

Во время лечения и определенное время после него вам потребуется часто сдавать анализы крови для оценки состояния и контроля развития нежелательных явлений.

Пациенты пожилого возраста

Ваш врач назначит дозу препарата с учетом снижения функции почек и печени, а также уровня фолиевой кислоты.

Применение у детей и подростков

МЕТОТРЕКСАТ применяют у детей и подростков с осторожностью согласно протоколам лечения.

Если вы получили большую дозу препарата МЕТОТРЕКСАТ, чем рекомендовано

Передозировка диагностируется по содержанию метотрексата в плазме. Лечение заключается в немедленном введении кальция фолината для нейтрализации миелотоксического действия метотрексата, увеличении гидратации организма, ощелачивании мочи во избежание выпадения в осадок препарата и его метаболитов в мочевых путях.

Если вы считаете, что получили слишком большую дозу препарата, сообщите своему врачу и/или обратитесь за медицинской помощью.

Если вы досрочно прекращаете прием препарата МЕТОТРЕКСАТ

Ваш лечащий врач определит, когда вам следует прекратить лечение. Если вы желаете закончить его раньше, обратитесь к вашему врачу, чтобы обсудить с ним другие варианты вашего лечения. Лечение ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза и псориатического артрита с помощью метотрексата является длительным.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, МЕТОТРЕКСАТ может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

При применении препарата могут возникать следующие нежелательные реакции:

Очень часто (могут проявляться более чем у 1 из 10 человек):

- воспаление или язвы во рту (стоматит), диспепсия (несварение), тошнота, потеря аппетита;
- повышения уровня ферментов печени или билирубина (по результатам анализа крови).

Часто (могут проявляться менее чем у 1 из 10 человек):

- головная боль, утомление, сонливость;
- уменьшение количества некоторых клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов);
- воспаление легких, воспаление стенок альвеол. Типичными симптомами могут быть: сухой, раздражающий кашель, диспноэ (одышка), боль в груди, повышение температуры;
- повреждение слизистой полости рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после приема метотрексата), диарея;
- сыпь, покраснение кожи (эритема), зуд.

Нечасто (могут проявляться менее чем у 1 из 100 человек):

- головокружение, спутанность сознания, судороги;
- снижение количества определенных клеток крови (панцитопения);
- воспаление тонкой кишки, фарингит, рвота;
- цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени; снижение сывороточного альбумина (по результатам анализа крови);
- воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно кровь в моче), нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания;
- повышенная чувствительность к свету, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, опоясывающий лишай, воспаление кровеносных сосудов (васкулит), герпетические высыпания кожи, аллергическая реакция с сыпью и зудом (крапивница);
- боль в суставах (артралгия), мышечные боли (миалгия), остеопороз;
- сахарный диабет;
- воспаление влагалища, образование язв.

Редко (могут проявляться менее чем у 1 из 1 000 человек):

- тяжелые нарушения зрения;
- воспаление оболочки сердца (перикардит); экссудативный перикардит (симптомами могут быть тяжесть и боль в груди, одышка, расстройство глотания, кашель и осиплость голоса, отечность лица); тампонада сердца (симптомы могут включать сильную боль в груди, одышку, снижение артериального давления);
- снижение артериального давления; тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз почечной вены, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия);
- фиброз легких, пневмоцистная пневмония (симптомы могут включать повышенную температуру, кашель, одышку, снижение массы тела и ночную потливость); хроническое обструктивное заболевание легких, плевральный выпот;
- язва желудочно-кишечного тракта;
- острый гепатит;
- почечная недостаточность, снижение суточной выработки мочи (олигурия/анурия), нарушение электролитного баланса;
- гиперпигментация (потемнение некоторых участков кожи), акне, синяки;
- аллергические реакции; тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся сыпью, затруднением дыхания и шоком; воспаление стенок сосудов в результате аллергической реакции (аллергический васкулит), лихорадка, конъюнктивит, инфекция, сепсис (системная воспалительная реакция, сопровождающаяся лихорадкой, рвотой, спутанностью сознания, головокружением и ознобом), нарушение заживления ран, гипогаммаглобулинемия.

Очень редко (могут проявляться менее чем у 1 из 10 000 человек):

- боль, появление признаков и симптомов мышечной слабости, ощущение покалывания или жжения, изменение вкуса (металлический привкус), острый асептический менингит с менингизмом (паралич, рвота);
- ретинопатия (поражение сетчатой оболочки глаза);
- выраженное снижение определенных типов клеток крови с развитием склонности к возникновению инфекций (агранулоцитоз); случаи тяжелого угнетения функции костного мозга;
- кровавая рвота; геморрагия (кровоизлияние в окружающие ткани), токсическое расширение ободочной кишки (мегаколон);
- печеночная недостаточность;
- синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (включающие покраснение и шелушение кожи, с образованием волдырей и язв); изменение пигментации ногтей, острая паронихия (воспаление околоногтевого валика), фурункулез, расширение мелких сосудов кожи в виде звездочек или сеточки (телеангиэктазия);
- снижение полового влечения, неспособность к достижению эрекции, дискомфорт или увеличение молочных желез у мужчин, олигоспермия; нарушение менструации, вагинальные выделения.

Неизвестно (частота не установлена):

- лейкопатия (нарушение пигментации кожи);
- носовое кровотечение, альвеолярная геморрагия (кровоизлияние в альвеолы, сообщалось при применении метотрексата для лечения ревматических и других аутоиммунных заболеваний).

Внутривенное введение метотрексата может вызвать острый энцефалит/энцефалопатию (симптому включают головную боль, нарушения зрения, тошноту и рвоту, неустойчивость походки, в некоторых случаях – онемение языка, дистальных отделов кистей и стоп) со смертельным исходом.

Внутримышечное введение метотрексата иногда вызывает местные реакции ощущение жжения или повреждение (абсцесс, разрушение жировой ткани) в месте введения.

Подкожное введение метотрексата хорошо переносится. Наблюдались умеренные кожные реакции, которые уменьшались во время терапии.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна», www.pharm.am).

Кроме того, информацию о выявленных нежелательных реакциях вы можете предоставить в адрес держателя регистрационного удостоверения – РУП «Белмедпрепараты»:

– по телефонам +375-44-781-06-00 либо +375-17-222-78-38;

– посредством электронной почты pharmacovigilance@belmedpreparaty.com.

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. Хранение препарата МЕТОТРЕКСАТ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности – 2 года.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

Действующим веществом препарата является метотрексат (в пересчете на 100 % вещество) – 50 мг.

Вспомогательное вещество – натрия гидроксид 1 М раствор.

Внешний вид препарата МЕТОТРЕКСАТ и содержимое упаковки

МЕТОТРЕКСАТ, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, – пористая масса или порошок от желтого, оранжевого до желто-коричневого цвета неоднородной окраски, гигроскопичен.

По 50 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: 40 флаконов с одним листком-вкладышем в групповые коробки.

Условия отпуска: по рецепту.

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь,

Адрес производственной площадки:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, цех №2

Контроль качества и выпуск серии:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Держатель регистрационного удостоверения

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30.

Листок-вкладыш пересмотрен:



СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Препарат Метотрексат, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 50 мг, применяется только парентерально.

Режим дозирования и способ применения

Онкологические заболевания

Метотрексат применяют внутрь и парентерально: вводят внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, интратекально. Доза рассчитывается исходя из веса пациента или площади поверхности тела. Метотрексат эффективен при широком перечне онкологических заболеваний как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Пероральный прием в виде таблеток часто является предпочтительным при низких дозах вводимого препарата. Парентеральные лекарственные формы следует проверять визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета до введения.

Хориокарцинома и аналогичные трофобластические заболевания. Метотрексат перорально или внутримышечно в дозе от 15 до 30 мг ежедневно в течение пятидневного курса. Такие курсы, как правило, повторяют от 3 до 5 раз, сколько потребуется, с периодами отдыха в одну или несколько недель между курсами, пока ослабевают любые проявления токсичных симптомов. Эффективность терапии обычно оценивается в 24-

часовом количественном анализе мочи на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), который должен вернуться к нормальному или менее 50 IU/24 часа, как правило, после третьего или четвертого курса и обычно сопровождается полным разрешением измеримых поражений от 4 до 6 недель. Обычно рекомендуется от одного до двух курсов метотрексата после нормализации ХГЧ. Перед каждым курсом препарата тщательная клиническая оценка имеет важное значение. Было сообщено о пользе циклической комбинированной терапии метотрексатом с другими противоопухолевыми препаратами.

Пузырному заносу может предшествовать хориокарцинома, рекомендована профилактическая химиотерапия с метотрексатом. Деструктурирующий пузырьный занос считается инвазивной формой пузырьного заноса. Метотрексат вводят при этих состояниях в дозах, аналогичных тем, которые рекомендованы для хориокарциномы.

Первичный рак молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы. В комбинации с циклофосфамидом, применяют метотрексат и флуороурацил как адъювантную терапию при радикальной мастэктомии. Средняя доза метотрексата составляет 40 мг/м² в 1-е и 8-е сутки лечения.

Лейкемия. Острый лимфобластный лейкоз у детей и подростков является наиболее отзывчивым на химиотерапию. У молодых взрослых и пожилых пациентов более трудно получить клиническую ремиссию и ранний рецидив является более распространенным. Метотрексат отдельно или в комбинации со стероидами был использован первоначально для индукции ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Кортикостероидная терапия, в сочетании с другими антилейкемическими средствами или в циклической комбинации с включением метотрексата, как, оказалось, вызывает быструю и эффективную ремиссию. При использовании для индукции метотрексата в дозе 3,3 мг/м², в сочетании с 60 мг/м² преднизолона, назначаемых ежедневно, ремиссия наблюдается у 50% пациентов, как правило, в течение периода от 4 до 6 недель. Метотрексат в сочетании с другими агентами является препаратом выбора для обеспечения поддержания медикаментозной ремиссии. Когда ремиссия достигнута и поддерживающая терапия привела к общему клиническому улучшению, следующим образом проводится последующая терапия: Метотрексат вводят 2 раза в неделю, либо внутрь или внутримышечно, в общей еженедельной дозе 30 мг/м². Кроме того, он может быть дан в дозах 2,5 мг/кг, внутривенно, каждые 14 дней.

Различные схемы комбинированной химиотерапии были использованы для индукции и поддерживающей терапии при остром лимфобластном лейкозе. Врач должен быть знаком с современными данными в антилейкемической терапии.

Менингеальная лейкемия. У многих пациентов с лейкозом отмечается поражение ЦНС. Во всех случаях лимфолейкоза метотрексат можно назначать с целью профилактики поражений со стороны центральной нервной системы. Но метотрексат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому для адекватной терапии его вводят интратекально. Свободный от консервантов метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в соответствующей стерильной среде без консервантов, такой как 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций.

При интратекальном введении метотрексата в дозе 12 мг/м² (максимум 15 мг) были сообщения о снижении концентрации метотрексата в CSF и снижении эффективности у педиатрических пациентов и высокой концентрации и нейротоксичности у взрослых. Рекомендуются следующие дозы препарата, в зависимости от возраста, а не площади поверхности тела:

Возраст (лет)	Доза (мг)
<1	6
1	8
2	10
3 или старше	12

В одном исследовании этот режим дозирования привел к соответствующей концентрации метотрексата в CSF и меньшей нейротоксичности.

Согласно некоторым исследованиям у педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом по сравнению со схемой, представленной выше, препарат вводили в дозе 12 мг/м^2 независимо от возраста или площади поверхности тела (максимум 15 мг), и это исследование показало значительное снижение темпов рецидивов в ЦНС в наблюдаемой группе, по сравнению с группой, которой дозу давали в зависимости от возраста.

При выборе схемы врачу желательно обратиться к медицинской литературе.

У пациентов в возрасте до 3-х лет метотрексат назначают в составе комбинированной терапии. Применяют обычно с недельным интервалом до нормализации клеточного состава спинномозговой жидкости.

Поскольку объем GSF может снижаться с возрастом, снижение дозы может быть показано у пожилых пациентов.

Для лечения менингеальной лейкемии, интратекальный метотрексат может быть дан с интервалом от 2 до 5 дней. Тем не менее, прием препарата с интервалом менее 1 недели может привести к увеличению подострой токсичности. Метотрексат вводят до возвращения клеток спинномозговой жидкости в нормальное состояние. В этот момент одна дополнительная доза является целесообразной. Для профилактики менингеального лейкоза дозировка такая же, как и для лечения, за исключением интервалов введения. По этому поводу врачу желательно обратиться к медицинской литературе.

Неблагоприятные побочные эффекты могут возникнуть при любом интратекальном введении и, как правило, имеют неврологический характер. Большие дозы могут вызвать судороги.

Метотрексат, назначаемый интратекально, появляется в значительном количестве в системном кровотоке и может привести к системной токсичности. Таким образом, системная антилейкемическая терапия препаратом должна соответствующим образом корректироваться, быть уменьшена или прекращена. Лейкозное поражение центральной нервной системы может не реагировать на интратекальную химиотерапию и лучше всего рассматривать лучевую терапию.

Лимфомы. При опухоли Беркитта, I-II степень, метотрексат приводит к длительной ремиссии в некоторых случаях. Рекомендованная доза составляет 10-25 мг внутрь через день от 4 до 8 дней. В III стадии метотрексат обычно применяется одновременно с другими противоопухолевыми препаратами. Лечение на всех этапах обычно состоит из нескольких курсов, с перерывами 7-10 дней.

Лимфосаркомы в III стадии могут ответить на комбинированную лекарственную терапию с метотрексатом назначенным в дозе от 0,625 до 2,5 мг/кг в сутки. При болезни Ходжкина ответ на метотрексат незначителен.

Грибовидный микоз (кожная T-клеточная лимфома). Терапия метотрексатом в качестве монотерапии приводит к клиническому ответу у 50% пациентов. Дозировка в ранних стадиях обычно от 5 до 50 мг один раз в неделю. Снижение дозы или прекращение – руководствуются по реакции пациента и гематологическому контролю. Метотрексат также вводят два раза в неделю в дозах от 15 до 37,5 мг у пациентов, которые плохо отвечают на еженедельную терапию. Комбинированная химиотерапия, которая включает внутривенное введение метотрексата в высоких дозах под защитой кальция фолината, была использована на поздних стадиях заболевания.

Остеосаркома. Эффективная адьювантная химиотерапия требует введения нескольких цитотоксических химиотерапевтических препаратов. В дополнение к высоким дозам метотрексата под защитой кальция фолината, этими препаратами могут быть доксорубин, цисплатин и комбинация блеомицина, циклофосфида и дактиномицина (BCD), дозы и график показаны в приведенной ниже таблице. Начальная доза метотрексата при лечении высокими дозами составляет 12 г/м^2 . Если эта доза не является достаточной для получения пиков концентрации метотрексата в сыворотке 10^{-3} ммоль/л в конце инфузии, доза может быть увеличена до 15 г/м^2 в последующем лечении. Если у

больного есть рвота или он не в состоянии переносить пероральные препараты, кальция фолинат дается внутривенно или внутримышечно в той же дозе и режиме.

Средство	Доза	Недели лечения после операции
метотрексат кальция фолинат	12 г/м ² внутривенно в течение 4 часов (начальная доза) 15 мг внутрь каждые 6 ч в течение 60 ч, т.е. всего 10 доз, начиная через 24 ч после начала инфузии метотрексата	4,5,6,7,11,12,15,16,29,30,44
доксорубин как единственное средство лечения	30 мг/м ² в день, внутривенно, в течение 3-х дней	8,17
доксорубин цисплатин	50 мг/м ² внутривенно 100 мг/м ² внутривенно	20,23,33,36 20,23,33,36
блеомицин циклофосфамид дактиномицин	15 ЕД/м ² внутривенно, в течение 2 дней 600 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней 0,6 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,13,26,39,42 2,12,26,39,42 2,12,26,39,42

При введении данных высоких доз Метотрексата необходимо соблюдать следующие меры безопасности.

Руководство по терапии метотрексатом под прикрытием кальция фолината

1. Применение метотрексата должно быть отложено до выздоровления, если:

- количество лейкоцитов меньше чем 1 500/мкл;
- число нейтрофилов меньше чем 200/мкл;
- количество тромбоцитов менее 75 000/мкл;
- уровень сывороточного билирубина более 1,2 мг/дл;
- уровень АЛТ превышает 450 U;
- мукозит присутствует, пока не будет доказательств выздоровления;
- имеется стойкая плевральная жидкость. Необходимо провести дренирование до инфузии.

2. Нормальная функция почек должна быть клинически подтверждена:

a. Креатинин сыворотки должен быть нормальным и клиренс креатинина должен быть больше 60 мл/мин до начала терапии.

b. Креатинин сыворотки должен быть измерен до каждого последующего курса терапии.

3. Пациенты должны быть хорошо гидратированы и должны получить бикарбонат натрия для подщелачивания мочи.

a. Ввести 1 000 мл/м² внутривенной жидкости в течение 6 часов до начала вливания метотрексата. Продолжить гидратацию на 125 мл/м²/час (3 литра/м²/день) во время инфузии метотрексата и в течение 2 дней после завершения инфузии.

b. Подщелачивать мочу для поддержания рН выше 7,0 в течение инфузии метотрексата и терапии кальция фолинатом. Это может быть достигнуто путем введения бикарбоната натрия перорально или путем включения в отдельный раствор для внутривенного введения.

4. Необходимо повторить оценку сывороточного креатинина сыворотки и метотрексата в течение 24 часов после начала терапии метотрексатом и, по крайней мере, один раз в день, пока уровень метотрексата станет не ниже 5×10^{-8} моль/л (0,05 микромолей).

У пациентов, страдающих задержкой выведения метотрексата, будет развиваться необратимая олигурическая почечная недостаточность. В дополнение к соответствующей терапии кальция фолинатом, эти пациенты требуют постоянной гидратации, подщелачивания мочи и тщательного контроля водно-электролитного баланса, пока уровень сывороточного метотрексата не упадет ниже 0,05 микромолей и почечная

недостаточность не разрешится. При необходимости, острый, кратковременный гемодиализ с высоким потоком диализатора также может быть полезен у этих пациентов.

5. Некоторые пациенты имеют отклонения в выведении метотрексата или нарушения функции почек после введения метотрексата, которые являются значительными. Эти нарушения могут или не могут быть связаны со значительной клинической токсичностью. Если значительная токсичность не наблюдается, терапия кальция фолинатом должна быть продлена еще на 24 часа (всего 14 доз в течение 84 часов) в последующих курсах терапии. Возможность того, что пациент принимает другие лекарственные препараты, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, лекарства, которые могут мешать связыванию метотрексата с сывороточным альбумином) всегда должна быть пересмотрена, даже если отклонений в лабораторных исследованиях не наблюдается.

Внимание: не применять кальция фолинат интратекально!

Псориаз, ревматоидный артрит и ювенильный ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит.

Взрослые. Рекомендуемая начальная дозировка:

1. Однократно внутрь, 7,5 мг, один раз в неделю.
2. 3-х разделенные пероральные дозы по 2,5 мг, с 12 часовым интервалом, как курс 1 раз в неделю.

Парентеральный путь введения: рекомендованная начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата 1 раз в неделю, вводимого подкожно, внутримышечно или внутривенно. В зависимости от заболевания пациента и переносимости препарата пациентом, начальную дозу можно поэтапно увеличивать на 2,5 мг в неделю. Недельную дозу в 25 мг нельзя превышать.

Появление ответной реакции на лечение можно ожидать через 4-8 недель. После достижения терапевтического эффекта дозу следует постепенно снижать до последней необходимой для поддержания действия лекарственного средства.

Дозировка для детей до 16 лет, больных полиартритной формой ювенильного идиопатического артрита: рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м²/в неделю. В случае недостаточного эффекта недельную дозу можно увеличить до 20 мг/м²/в неделю. У этой группы пациентов препарат применяют внутримышечно.

Для любого взрослого пациента с ревматоидным артритом (РА) или у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), дозировка может быть постепенно скорректирована для достижения оптимального ответа. Ограниченный опыт показывает значительное увеличение частоты и тяжести серьезных токсических реакций, особенно подавление костного мозга, в дозах, превышающих 20 мг/в неделю у взрослых. Хотя есть опыт работы с дозами до 30 мг/м²/в неделю у детей, все-таки слишком мало опубликованных данных для оценки воздействия дозировки более 20 мг/м²/в неделю, которые могут привести к серьезной токсичности у детей. Опыт позволяет предположить, однако, что дети, получающие от 20 до 30 мг/м²/в неделю (от 0,65 до 1,0 мг/кг/в неделю) могут лучше переносить терапию и иметь меньше желудочно-кишечных побочных эффектов, если метотрексат назначают либо внутримышечно, либо подкожно.

Терапевтический ответ обычно начинается от 3 до 6 недель и состояние пациента может продолжать улучшаться в течение еще 12 недель и более.

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Ограниченные данные, полученные при долгосрочных исследованиях у взрослых, указывают, что начальное клиническое улучшение сохраняется в течение не менее двух лет при продолжении терапии. Когда лечение Метотрексатом прекращают, артрит обычно ухудшается в пределах от 3 до 6 недель.

Пациент должен быть полностью информирован о рисках и должен быть под постоянным наблюдением врача.

Оценка гематологических, печеночных, почечных и легочных функций должна проводиться во время всего курса терапии, физическое обследование и лабораторные

тесты – перед началом и периодически во время терапии. Соответствующие меры должны быть приняты, чтобы избежать зачатия во время лечения метотрексатом.

Все графики терапии должны постоянно пересматриваться и контролироваться с учетом индивидуальных особенностей пациента. Для обнаружения повышенной чувствительности к препарату до регулярного дозирования может быть введена начальная тестовая доза. Максимальная миелосупрессия обычно происходит в семь-десять дней.

Псориаз.

1.Еженедельный однократный прием, внутримышечно или внутривенно: от 10 до 25 мг в неделю, пока не будет достигнут адекватный ответ. Рекомендуется тестовую дозу 5-10 мг вводить парентерально за 1 неделю до проведения терапии с целью выявления идиосинкразийной реакции. Начальная рекомендуемая доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю, подкожно, внутримышечно или внутривенно. Дозу следует постепенно увеличивать, но не следует превышать недельной дозы – 30 мг Метотрексата. Появление ответной реакции на лечение может ожидаться через 2-6 недели. После достижения терапевтического эффекта дозу следует постепенно снижать до последней необходимой для поддержания действия лекарственного средства.

2.Разделенные пероральные дозы по 2,5 мг с 12 часовым интервалом, в виде 3-х доз в неделю.

Дозу вводят постепенно, до достижения оптимального клинического ответа; доза 30 мг в неделю не должна быть превышена. После достижения оптимального клинического ответа, доза должна быть уменьшена до минимально возможного количества лекарства и максимально возможного перерыва. Использование Метотрексата может разрешить возвращение к обычной местной терапии, которая должна поощряться.

Инъекционный раствор метотрексата 1 г/10 мл или 5 г/50 мл является гипертоническим и не может применяться интратекально. Раствор 500 мг/20 мл и 1 г/40 мл тоже не предназначены для интратекального применения.

Дети (от 3 лет и старше) и подростки. При применении метотрексата у детей и подростков необходимо соблюдать осторожность и следовать соответствующим протоколам лечения. У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после введения метотрексата в дозе 1 г/м² отмечалась тяжелая нейротоксичность (поражение нервной системы), которая проявлялась в виде генерализованных или фокальных приступов эпилепсии. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдалась лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

Пожилые пациенты (старше 65 лет). Следует рассмотреть снижение дозы из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Пожилые пациенты должны быть обследованы на наличие ранних признаков токсичности.

Приготовление раствора лекарственного препарата

Содержимое флакона восстановить в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Полученный раствор концентрацией 25 мг/мл может вводиться внутривенно, внутримышечно либо подкожно.

Концентрация раствора для интратекального введения составляет 1 мг/мл.

При применении метотрексата путем инфузии возможно его разведение 5% или 10%-ным раствором глюкозы, раствором натрия хлорида, раствором Рингера лактата. Дозы более 100 мг/м² как правило вводятся путем внутривенной инфузии. Часть этой дозы можно ввести в качестве начальной дозы путем внутривенной инъекции (болусно).

Особые инструкции по применению и предупреждение

Приготовление раствора должно осуществляться в асептических условиях. Раствор лекарственного средства должен быть использован сразу после приготовления! Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован.

При работе с метотрексатом следует соблюдать общие правила работы с цитостатиками. Рабочее место должно быть закрыто одноразовыми листами абсорбирующей бумаги с пленочным покрытием с обратной стороны. Необходимо пользоваться защитными перчатками и очками, чтобы предотвратить случайное попадание растворов метотрексата на кожу или в глаза. Если препарат все же попал на кожу или слизистые оболочки, пораженный участок немедленно промывают большим количеством воды. Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом. Неиспользованные растворы, инструменты и материалы, которые были в контакте с метотрексатом, должны уничтожаться путем сжигания. Специфических рекомендаций относительно температуры уничтожения нет. В случае амбулаторного применения не следует выливать остатки препарата в канализацию или выбрасывать их с другими отходами.

Лекарственный препарат содержит натрий

Каждый флакон препарата Метотрексат содержит 5,1 мг натрия.

Несовместимость

Отдельные исследования не проводились. Раствор препарата не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе «Режим дозирования и способ применения».

Утилизация

Неиспользованный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

Производитель

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь,

Адрес производственной площадки:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, цех №2

Контроль качества и выпуск серии:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Держатель регистрационного удостоверения

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30.

Листок-вкладыш пересмотрен: