

Общая характеристика лекарственного препарата

1. Наименование лекарственного препарата:

Метотрексат.

2. Количественный и качественный состав на один флакон:

<i>Наименование</i>	<i>Количество</i>
Действующее вещество	
Метотрексата (в пересчете на 100 % вещество)	50 мг
Вспомогательные вещества	
Натрия гидроксида 1 М раствора	до pH 7,0-9,0

3. Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Описание: пористая масса или порошок от желтого, оранжевого до желто-коричневого цвета неоднородной окраски, гигроскопичен.

4. Клинические характеристики:

4.1. Показания к применению

Онкологические заболевания

Метотрексат показан для лечения гестационной хориокарциномы, деструктирующего пузырного заноса и пузырного заноса.

При остром лимфобластном лейкозе, метотрексат показан для профилактики менингеальной лейкемии и используется в поддерживающей терапии в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами.

Метотрексат также показан для лечения менингеальной лейкемии.

Метотрексат используется отдельно или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами для лечения рака молочной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, развитого грибвидного микоза (Т-клеточная лимфома кожи) и рака легких, особенно плоскоклеточного рака и мелкоклеточного.

Метотрексат также используется в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами для лечения поздних стадий неходжкинской лимфомы.

Метотрексат в высоких дозах под защитой кальция фолината в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами является эффективным для увеличения продолжительности безрецидивной выживаемости у пациентов с нематастатической остеосаркомой, которые подверглись хирургической резекции или ампутации первичной опухоли.

Псориаз

Метотрексат показан для симптоматического контроля тяжелого, неподконтрольного, инвалидизирующего псориаза у пациентов, которые должным образом не реагируют на другие виды лечения, но только тогда, когда диагноз был установлен, как с помощью биопсии и/или после дерматологических консультаций. Важно убедиться, что псориатическое внезапное обострение болезни не связано с невыявленным заболеванием, влияющим на иммунные реакции.

Ревматоидный артрит, включая полиартритный ювенильный ревматоидный артрит

Метотрексат показан для управления у выбранной категории взрослых пациентов с тяжелым, активным ревматоидным артритом (ACR критерии) или у детей с активным полиартритным ювенильным ревматоидным артритом, которые имели недостаточный

терапевтический ответ, или нетерпимы на адекватную терапию препаратами первой линии, включая полную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Аспирин, (НПВП) и/или низкие дозы стероидов могут быть продолжены, хотя возможность увеличения токсичности с сопутствующим применением НПВП, включая салицилаты, не была полностью изучена. Стероиды могут быть постепенно уменьшены у пациентов, которые отвечают на метотрексат. Комбинированное использование метотрексата, золота, пенициллина, гидроксихлорохина, сульфасалазина или цитостатиков не было изучено и может привести к увеличению частоты побочных эффектов. Отдых и физиотерапия, как указано, должны быть продолжены.

4.2. 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 50IU/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. Деструктивный пузырьный занос считается инвазивной формой пузырьного заноса. Метотрексат вводят при этих болезненных 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 и по сей день. 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 новыми достижениями 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.

Объем спинномозговой жидкости (CSF) зависит от возраста, а не от поверхности тела. При рождении CSF составляет 40% от взрослого объема и достигает взрослого объема через несколько лет.

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/м² 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.

Какую схему выбрать – 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 CSF 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, желательно врачу 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. Рекомендуемая доза составляет 10-25 мг внутрь через день от 4 до 8 дней. В III стадии метотрексат обычно дается 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 Т-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 отвечает 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, циклофосамида и дактиномицина (BCD), дозы и график показаны в приведенной ниже таблице. Начальная доза метотрексата при лечении высокими дозами составляет 12 г/м². 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/м² в последующем лечении. Если у больного есть рвота или он не в состоянии переносить пероральные препараты, кальция фолилат дается внутривенно или внутримышечно в той же дозе и режиме.

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

Если необходимо вводить эти высокие дозы 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:
 - а. Креатинин сыворотки должен быть нормальным и клиренс креатинина должен быть больше 60 мл/мин до начала терапии.
 - б. Креатинин сыворотки должен быть измерен до каждого последующего курса терапии.
3. Пациенты должны быть хорошо гидратированы и должны получить бикарбонат натрия для подщелачивания мочи.
 - а. Ввести 1 000 мл/м² внутривенной жидкости в течение 6 часов до начала вливания метотрексата. Продолжить гидратацию на 125 мл/м²/час (3 литр/м²/день) во время инфузии метотрексата и в течение 2 дней после завершения инфузии.
 - б. 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 помешать 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.

Взрослые, Ревматоидный артрит – 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 иметь лучшее усвоение и 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. Может быть введена начальная тестовая доза до регулярного дозирования для обнаружения повышенной чувствительности к препарату. 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 течение 3-х доз в неделю.

Дозировку 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 средства

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.

Медицинский персонал при обращении с лекарственным средством и при его введении обязан принимать необходимые меры предосторожности; меры предосторожности также должны приниматься пациентами.

Приготовление раствора метотрексата, равно как и других противоопухолевых препаратов, и обращение с ним требует осторожности. Необходимо применять средства защиты, такие как очки, маска и перчатки.

При попадании лекарственного средства или раствора на кожу пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При попадании лекарственного средства или раствора на слизистые оболочки, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой.

Лекарственный препарат содержит натрий

Каждый флакон препарата Метотрексат содержит 5,1 мг натрия.

4.3. Противопоказания

Метотрексат противопоказан при следующих состояниях:

- Значительные нарушения функции печени (уровень билирубина >85,5 мкмоль/л);
- Злоупотребление алкоголем;
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин);
- Тяжелые острые или хронические инфекции (например, туберкулез или ВИЧ);
- Язвы ротовой полости или желудочно-кишечного тракта;
- Вакцинация живыми вакцинами в период лечения метотрексатом.

Метотрексат может вызвать гибель плода или тератогенные эффекты при введении

беременным женщинам. Метотрексат противопоказан беременным женщинам с псориазом или ревматоидным артритом и должен быть использован для лечения опухолевых заболеваний только тогда, когда потенциальная выгода перевешивает риск для плода. Женщины детородного возраста не должны применять метотрексат, пока не исключена беременность и должны быть полностью проконсультированы по серьезным рискам для плода, если они забеременели во время лечения. Следует избегать беременности, если любой из партнеров получает метотрексат, во время и не менее трех месяцев после окончания терапии для пациентов мужского пола, и, по крайней мере, во время одной овуляции после терапии для пациенток. Из-за возможности серьезных побочных реакций со стороны метотрексата у младенцев, противопоказан кормящим матерям.

Пациенты с псориазом или ревматоидным артритом с алкоголизмом, алкогольной болезнью печени или другими хроническими заболеваниями печени не должны получать метотрексат.

Пациенты с псориазом или ревматоидным артритом, которые имеют явные или лабораторные признаки синдромов иммунодефицита, не должны получать метотрексат. Пациенты с псориазом или ревматоидным артритом, у которых существуют патологические изменения крови, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, не должны получать метотрексат.

Пациентам с известной гиперчувствительностью к метотрексату не следует принимать препарат.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

После проведения курса лечения метотрексатом рекомендуется применение кальция фолината для уменьшения токсических эффектов высоких доз препарата. При лечении высокими дозами необходимо дополнительно определять концентрацию метотрексата в плазме, рН мочи (перед каждым введением и каждые 6 ч на протяжении всего периода применения кальция фолината в качестве антидота, пока концентрация метотрексата в плазме не станет ниже 0,05 мкмоль/л, для обеспечения рН выше 7 с тем, чтобы свести к минимуму риск нефропатии, в результате образования осадка препарата или его метаболитов в моче). Для своевременного выявления симптомов интоксикации необходимо контролировать состояние периферической крови (количество лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, затем каждые 3-5 дней в течение первого месяца, затем 1 раз в 7-10 дней, в период ремиссии – 1 раз в 1-2 недели), функцию почек (азот мочевины, КК и/или креатинин сыворотки, концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови).

Метотрексат потенциально может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в т.ч. к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается после длительного применения метотрексата (обычно в течение 2 или более лет) или достижения общей кумулятивной дозы не менее 1,5 г и может привести к неблагоприятному исходу. Гепатотоксический эффект может быть также обусловлен отягощенным сопутствующим анамнезом (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и старческим возрастом. Для объективизации функции печени наряду с биохимическими параметрами рекомендуется проведение биопсии печени перед началом или через 2-4 мес после начала лечения; при общей кумулятивной дозе 1,5 г и после каждых дополнительных 1-1,5 г. При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой формы обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 мес. Во время первоначальной терапии возможны незначительные гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения), что не является основанием для отказа или прекращения лечения, но указывает на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата. Необходимо периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки. Контроль за состоянием костно-мозгового кровотока рекомендуется проводить до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса. При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, вследствие высокого

риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели больного.

Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО (возможна реакция фотосенсибилизации). Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 до 12 месяцев после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

Исследование дыхательной системы. Сообщалось об остром или хроническом интерстициальном пневмоните, связанном с эозинофилией, который приводил к летальному исходу. Типичными симптомами являются: диспноэ, кашель (особенно сухой, непродуктивный кашель), боль в груди и лихорадка. Необходимо тщательно контролировать появление данных симптомов при каждом визите пациента. Необходимо проинформировать пациента о возможном риске развития пневмонита. В случае появления стойкого кашля или одышки пациентам следует немедленно обратиться к врачу. Кроме того, на фоне применения метотрексата при ревматических и других аутоиммунных заболеваниях сообщалось о случаях развития альвеолярной геморрагии. Эта нежелательная реакция также может быть связана с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на альвеолярную геморрагию следует рассмотреть возможность проведения срочного исследования для подтверждения или опровержения диагноза.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, получавших метотрексат, в основном в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике пациентов с иммунодефицитом, у которых зафиксировано ухудшение или появление новых неврологических симптомов.

Особые меры безопасности

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.

4.5. Взаимодействия

Одновременный прием салицилатов, фенилбутазона, фенитоина, сульфаниламидов, производных сульфонилмочевины, аминокислоты, пириметамин или триметоприм, ряда антибиотиков (пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол), непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических ЛС (колестирамин) усиливает токсичность за счет вытеснения метотрексата из связи с альбуминами и/или снижения канальцевой секреции, что в ряде случаев может обуславливать развитие тяжелого токсического действия, иногда даже с летальным исходом. НПВП на фоне высоких доз метотрексата увеличивают концентрацию и замедляют элиминацию последнего, что может привести к смертельному исходу от тяжелой гематологической и желудочно-кишечной интоксикации. Рекомендуется прекратить прием фенилбутазона за 7-12 дней,

пироксикама за 10 дней, дифлунисала и индометацина за 24-48 ч, кетопрофена и НПВП с коротким $T_{1/2}$ за 12-24 ч до проведения инфузии метотрексата в умеренных и высоких дозах и в течение по крайней мере 12 ч (в зависимости от концентрации метотрексата в крови) после ее окончания. Следует соблюдать осторожность при сочетании НПВП с низкими дозами метотрексата (возможно снижение выведения метотрексата почечными канальцами). ЛС, блокирующие канальцевую секрецию (например, пробенецид), повышают токсичность метотрексата за счет уменьшения выведения его почками. Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность. Препарат усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производные кумарина или индандиона) и повышает риск кровотечений, за счет снижения синтеза в печени прокоагулянтного фактора и нарушения образования тромбоцитов. Фолатсодержащие ЛС (в т.ч. поливитамины) уменьшают токсическое влияние метотрексата на костный мозг. Антибиотики, плохо всасывающиеся в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол), снижают абсорбцию метотрексата и нарушают его метаболизм вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника. Препараты группы пенициллина снижают почечный клиренс метотрексата. Ретиноиды, азатиоприн, сульфасалазин, этанол и др. гепатотоксические ЛС повышают риск развития гепатотоксичности. Повышает концентрацию мочевой кислоты в крови, поэтому при лечении больных с сопутствующей гиперурикемией и подагрой может потребоваться коррекция дозы противоподагрических ЛС (аллопуринол, колхицин, сульфинпиразон), применение урикозурических противоподагрических ЛС может увеличивать риск развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты на фоне лечения метотрексатом (предпочтительно использовать аллопуринол). Проведение анестезии с использованием динитрогена оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита. Ацикловир для парентерального применения на фоне интратекального введения метотрексата повышает риск развития неврологических нарушений. Применение цитарабина за 48 ч до или в течение 10 мин после начала терапии метотрексатом может обуславливать развитие синергидного цитотоксического эффекта (коррекцию режима дозирования рекомендуется проводить на основании контроля гематологических показателей). При одновременном применении метотрексата и аспарагиназы возможно блокирование действия метотрексата. Неомицин (для приема внутрь) может снижать всасывание метотрексата (для приема внутрь). Препараты, вызывающие патологические изменения крови, усиливают лейкопению и/или тромбоцитопению, если эти препараты оказывают такое же, как и метотрексат, действие в отношении функции костного мозга. Другие препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, или лучевая терапия потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга. Возможен синергический цитотоксический эффект с цитарабином при одновременном использовании. У нескольких пациентов с псориазом или грибковым микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA-терапией (метоксален и УФО), был выявлен рак кожи. Сочетание с лучевой терапией может увеличивать риск угнетения костного мозга. В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин, поэтому интервал между введением живых и инактивированных вирусных вакцин варьирует от 3 до 12 мес.

4.6. Применение во время беременности и кормления грудью

Исследования выявили тератогенное действие метотрексата, поэтому его не следует применять в период беременности. Пациенты репродуктивного возраста (и женщины, и мужчины) и их партнеры должны пользоваться эффективными контрацептивными средствами в период лечения и минимум в течение шести месяцев после окончания терапии метотрексатом. Если пациентка или партнерша мужчины, который лечится метотрексатом, все же забеременела, необходимо проконсультироваться со специалистами относительно риска негативного влияния метотрексата на плод.

Метотрексат экскретируется в грудное молоко, поэтому кормление грудью во время лечения препаратом следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Учитывая возможность появления таких побочных реакций, как головокружение, спутанность сознания и сонливость, при применении Метотрексата рекомендовано воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, утомление, сонливость; нечасто – головокружение, спутанность сознания, судороги; очень редко – боль, мышечная слабость или парестезии конечностей, изменение вкуса (металлический привкус), острый асептический менингит с менингизмом (паралич, рвота); неизвестно – лейкопатия.

Внутривенное введение метотрексата может вызвать острый энцефалит/энцефалопатию со смертельным исходом.

Со стороны органа зрения: редко – тяжелые нарушения зрения; очень редко – ретинопатия.

Со стороны сердца: редко – перикардит, экссудативный перикардит, тампонада сердца.

Со стороны сосудов: редко – гипотензия, тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз почечной вены, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Со стороны органов крови и лимфатической системы: часто – лейкопения, анемия, тромбоцитопения; нечасто – панцитопения; очень редко – агранулоцитоз, случаи тяжелого угнетения костного мозга.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – пневмония, легочные обострения и летальный исход вследствие интерстициального альвеолита/пневмонита (независимо от дозы и продолжительности лечения метотрексатом). Типичными симптомами могут быть: общее заболевание, сухой, раздражающий кашель, диспноэ, боль в груди, лихорадка. Редко – фиброз легких, пневмоцистная пневмония, хроническое обструктивное заболевание легких, плевральный выпот. Частота неизвестна – носовое кровотечение, альвеолярная геморрагия*.

* сообщалось при применении метотрексата для лечения ревматических и других аутоиммунных заболеваний.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – стоматит, диспепсия, тошнота, потеря аппетита; часто – изъязвления слизистой полости рта и горла (особенно в течение первых 24-48 часов после приема метотрексата), диарея; нечасто – энтерит, фарингит, рвота; редко – язва желудочно-кишечного тракта; очень редко – гематемезис, геморрагия, токсический мегаколон.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза и билирубин); нечасто – цирроз, фиброз и жировая дистрофия печени; снижение сывороточного альбумина; редко – острый гепатит; очень редко – печеночная недостаточность.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – воспаление и изъязвление мочевого пузыря (возможно с гематурией), нарушение функции почек, нарушение мочеиспускания; редко – почечная недостаточность, олигурия, анурия, нарушение электролитного баланса.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – экзантема, эритема, зуд; нечасто – фотосенсибилизация, выпадение волос, увеличение ревматических узелков, опоясывающий лишай, васкулит, герпетические высыпания кожи, крапивница; редко – гиперпигментация, акне, экхимозы; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), изменение пигментации ногтей, острая паронихия, фурункулез, телеангиэктазия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, миалгия, остеопороз.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – сахарный диабет.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: нечасто – влагалищные воспаления и язвы; очень редко – снижение либидо, импотенция, гинекомастия, олигоспермия, нарушение менструации, вагинальные выделения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – аллергические реакции, анафилактический шок, аллергический васкулит, лихорадка, конъюнктивит, инфекция, сепсис, нарушение заживления ран, гипогаммаглобулинемия.

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 подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. В случае выявления нежелательных реакций при применении лекарственного препарата данную информацию следует передать в АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна» (www.pharm.am).

Также 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.

4.9. Мероприятия, предпринимаемые при передозировке

Симптомы: специфические симптомы отсутствуют. Диагностируется по содержанию метотрексата в плазме.

Лечение: немедленное введение кальция фолината для нейтрализации миелотоксического действия метотрексата (внутрь, в/м или в/в). Доза кальция фолината должна быть по меньшей мере равна дозе метотрексата, ее необходимо ввести в течение первого часа; последующие дозы вводят по мере надобности. Увеличивают гидратацию организма, проводят ощелачивание мочи во избежание выпадения в осадок препарата и его метаболитов в мочевых путях.

5. Фармакологические свойства:

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты.

Код АТС: L01BA01.

Является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Оказывает противоопухолевое (цитостатическое), иммунодепрессивное действие. Ингибирует дигидрофолатредуктазу (ДГФ), превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов,

оказывающих ингибиторное действие не только на ДГФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидо-рибонуклеотид (АИКАР) трансмилазу.

Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, эмбриона, слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря.

5.2 Фармакокинетические свойства

После в/в введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Первоначальный объем распределения – 0,18 л/кг (18% массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4-0,8 л/кг (40-80% массы тела). Связь с белками плазмы составляет около 50%.

При приеме в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (после интратекального введения в ликворе достигаются высокие концентрации). Секретируется в грудное молоко, проходит через плаценту (оказывает тератогенное действие на плод).

Метаболизируется преимущественно в клетках печени с образованием полиглутаматов (ингибиторы ДГФ и тимидилатсинтетазы), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз. Незначительное количество полиглутаминированных производных удерживается в тканях длительное время. Время удерживания и продолжительность действия этих активных метаболитов зависит от типа клеток, ткани и вида опухоли. Незначительно метаболизируется (при введении обычных доз) до 7-гидроксиметотрексата (растворимость в воде в 3-5 раз ниже, чем у метотрексата). Аккумуляция этого метаболита происходит при введении высоких доз метотрексата, назначаемых для лечения остеосаркомы.

Период полувыведения у больных, получающих менее 30 мг/м² препарата, в начальной фазе составляет 2-4 часа. Конечный T_{1/2} носит дозозависимый характер и составляет 3-10 ч при введении низких (менее 30 мг/м²) и 8-15 ч – высоких доз метотрексата (80 мг/м² и более). Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в течение 24 ч, с желчью выводится менее 10%. Клиренс метотрексата варьирует широко, снижается при высоких дозах.

Выведение препарата у больных с выраженным асцитом или выпотом в плевральную жидкость замедленно. При повторном введении накапливается в тканях в виде метаболитов. При хронической почечной недостаточности выведение препарата может быть значительно пролонгировано.

5.3 Данные доклинической безопасности

Хроническая токсичность

В исследованиях хронической токсичности на мышах, крысах и собаках выявлены токсические эффекты в виде поражений желудочно-кишечного тракта, миелосупрессии и гепатотоксичности.

Мутагенный и канцерогенный потенциал

В долгосрочных исследованиях на крысах, мышах и хомяках не были выявлены признаки онкогенного потенциала метотрексата. Метотрексат является мутагенным *in vivo* и *in vitro*. Предположительно обладает мутагенным действием в отношении человека.

Репродуктивная токсичность

Результаты исследований на 4 видах животных (крысы, мыши, кролики, кошки) показали наличие тератогенного действия. У макак-резус не были выявлены пороки развития, сопоставимые с возможными у человека.

6. Фармацевтические свойства:

6.1. Вспомогательные вещества

Натрия гидроксида 1 М раствор.

6.2. Несовместимость

Отдельные исследования не проводились. Раствор препарата не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 4.2.

6.3. Срок годности

2 года.

- Не используйте препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

После восстановления раствор для инъекций хранению не подлежит.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 мг во флаконы стеклянные. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 40 флаконов с одним листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.



7. Держатель регистрационного удостоверения

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

8. Дата последнего пересмотра документации

9. Дата первичной регистрации текста

Заместитель генерального директора по
инновационному развитию
РУП «Белмедпрепараты»



С.И. Марченко