

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА
(METHOTREXATE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: метотрексат;

1 мл розчину містить 25 мг метотрексату;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, натрію хлорид, натрію гідроксиду розчин, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий жовтий розчин, який практично не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти.

Код АТХ L01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти, який конкурентно інгібує дегідрофолатредуктазу – фермент, що сприяє перетворенню фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву кислоту. Інгібування утворення тетрагідрофолату обмежує кількість моноуглецевих фрагментів, необхідних для синтезу пуринів і перетворення дезоксіуридилату в тимідилат при синтезі ДНК, що спричиняє пригнічення процесів репарації та репродукції клітин.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після парентерального застосування метотрексат зазвичай повністю поглинається. Після внутрішньом'язової ін'єкції пік концентрації метотрексату в сироватці крові досягається через 30-60 хвилин.

Розподіл. Після внутрішньовенного застосування інтерстиціальний об'єм розподілу становить приблизно 0,18 л/кг (18 % маси тіла) і в стаціонарному стані - приблизно 0,4-0,8 л/кг (40-80 % маси тіла).

Метотрексат повільно проникає в інтерстиціальні рідини, такі як плевральний випіт і асцит, після чого стабілізація плазмової концентрації метотрексату досягається через 6 годин. Метотрексат конкурує з редукованими фолатами за активний транспорт через клітинні мембрани. При сироватковій концентрації більше 100 мкмоль пасивна дифузія стає найголовнішим шляхом, завдяки якому досягаються ефективні внутрішньоклітинні концентрації. У сироватці близько 50 % метотрексату зв'язано з протеїнами. Метотрексат не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр у терапевтичних концентраціях після перорального або парентерального застосування. Високі концентрації можуть бути досягнуті в цереброспінальній рідині у разі інтратекального застосування.

Біотрансформація. Після абсорбції метотрексат метаболізується в печінці та внутрішньоклітинно в поліглутаміновані форми, що можуть знову бути перетвореними на метотрексат за допомогою ферментів гідролаз. Ці поліглутамати діють як інгібітори дегідрофолатредуктази і тимідилатсинтетази. Незначні кількості поліглутаматів метотрексату можуть залишатися в тканинах протягом довших періодів часу. Утримання і тривалий ефект даних активних метаболітів розрізняються у різних клітин, тканин і пухлин. При звичайній дозі незначна кількість може метаболізуватися в печінці в 7-гідроксиметотрексат. Накопичення цього неактивного метаболіту може стати важливим при лікуванні високими дозами. Водна розчинність 7-гідроксиметотрексату від 3 до 5 разів нижча, ніж оригінальної молекули. Період напіввиведення метотрексату становить приблизно 3-10 годин у хворих, які лікувалися з приводу псоріазу, і при терапії новоутворень низькими дозами (менше 30 мг/м²). У пацієнтів, які отримують метотрексат у високих дозах, період напіввиведення становить 8-15 годин.

Екскреція. Елімінація відбувається, перш за все, шляхом екскреції нирками і залежить від дози і шляху застосування. При внутрішньовенному введенні 44-100 % застосованої дози виділяється в незміненому вигляді з сечею в межах 24 годин. 10 % або менше застосованої дози виділяється з жовчю. Підтверджена

кишково-печінкова рециркуляція метотрексату. Ниркова екскреція відбувається шляхом клубочкової фільтрації і активної канальцевої екскреції. Нелінійна елімінація завдяки поглинанню при ренальній канальцевій реабсорбції спостерігалась у хворих на псоріаз при дозах 7,5-30 мг. Знижена функція нирок, як і супутній прийом лікарських засобів, що також підлягають канальцевій секреції (таких як слабкі органічні кислоти), можуть значно збільшити концентрацію метотрексату в сироватці. Відмічається кореляція між кліренсом метотрексату і ендogenousним кліренсом креатиніну. Кліренс метотрексату істотно змінюється і, як правило, зменшується при високих дозах. Було показано, що затримка кліренсу є одним з найголовніших чинників, відповідальних за токсичність метотрексату. Токсичність метотрексату в нормальній тканині швидше залежна від тривалості експозиції, ніж від отриманої пікової концентрації. Якщо у пацієнта відмічається затримка елімінації внаслідок порушеної функції нирок, випоту у трансцелюлярну рідину або у зв'язку з іншою причиною, сироваткова концентрація метотрексату може залишатися високою протягом довшого періоду часу.

Ризик токсичності при застосуванні високих доз або при затримці елімінації зменшується при застосуванні кальцію фолінату протягом останньої фази елімінації метотрексату з плазми. Щодо розчинності метотрексату в нирках, то при лікуванні високими дозами ризик преципітації є вищим при $\text{pH} < 7$. Тому при застосуванні високих доз метотрексату гіпергідратація і олушення сечі рекомендуються для запобігання нефротоксичності. Фармакокінетичний контроль за концентрацією метотрексату у сироватці може бути корисним у разі спостереження за хворими зі збільшеним ризиком токсичності метотрексату і у разі потреби в корекції токсичних ефектів за допомогою прийому кальцію фолінату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Трофобластичні пухлини (хоріокарцинома, хоріоаденома, міхурний занос), гостра лімфобластна лейкемія, нейрорлейкоз, остеосаркома, неходжкінська лімфома, лімфома Беркітта, запущений рак голови та шиї, рак молочної залози, запущені стадії грибоподібного мікозу, тяжкі форми псоріазу, тяжкі випадки ревматоїдного артрити.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату, період вагітності або годування груддю, незадовільний стан харчування, значні порушення функції печінки (рівень білірубину $> 85,5$ мкмоль/л), порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв), порушення з боку системи кровотворення (зокрема гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія), зловживання алкоголем, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату, тяжкі, гострі або хронічні інфекції (наприклад, туберкульоз або СНІД), імунодефіцитний синдром, стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини або травного тракту, вакцинація живими вакцинами в період лікування метотрексатом.

Особливі заходи безпеки.

При маніпуляціях із препаратом необхідно дотримуватися правил поводження з цитотоксичними речовинами. Необхідно вживати заходів (користуватися захисними рукавичками та окулярами) для запобігання попаданню розчинів метотрексату на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат все ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.

Приготування розчину метотрексату, як і приготування будь-якого цитостатичного медичного препарату, потрібно проводити у приміщенні з вертикальною вентиляцією. При утилізації потрібно пам'ятати про цитотоксичний характер препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю поєднувати метотрексат з потенційногепатотоксичними речовинами (такими як алкоголь, лефлунамід, азатіоприн, сульфасалазин, метамізол).

При комбінованій терапії метотрексатом і лефлунамідом частота розвитку панцитопенії і гепатотоксичних ефектів збільшується. Комбіноване лікування метотрексатом і ретиноїдами, наприклад ацитретином або етретином, збільшує ризик розвитку гепатотоксичності.

Ризик гепатотоксичної дії метотрексату зростає у разі регулярного вживання алкоголю.

Пероральні антибіотики (включаючи тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються організмом, так звані кишкові антисептики) можуть інгібувати мікрофлору кишечника та впливати на адсорбцію метотрексату.

Такі антибіотики як пеніциліни, глікопептиди, сульфонаміди, ципрофлоксацин і цефалотин можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату, внаслідок чого може підвищуватись його концентрація в сироватці крові та посилюватись токсична дія на систему кровотворення і травний тракт.

Пробенецид, слабкі органічні кислоти (наприклад петльові діуретики), піразоли (фенілбутазон) та інгібітори протонної помпи знижують транспортну функцію ниркових каналців, що може спричинити накопичення токсичності метотрексату.

Слід уважно спостерігати за станом хворого при супутньому застосуванні цих препаратів. При їх застосуванні у комбінації з високими або низькими дозами метотрексату спостерігалась також гематологічна та гастроінтестинальна токсичність.

Зв'язаний з білками метотрексат може витіснятися *саліцитами, нестероїдними протизапальними засобами, сульфонамідами, фенітоїном, тетрациклінами, хлорамфеніколом, р-амінобензойною кислотою, доксорубіцином, блеомицином, циклофосфамідом, аміноглікозидами, алопуринолом, вінкристином, гідрокортизоном, преднізоном, аспарагіназою та цитозином арабінозиду*. При підвищенні концентрації у плазмі незв'язаного метотрексату можуть посилюватись токсичні гематологічні ефекти.

Не слід призначати *нестероїдні протизапальні засоби* до або під час лікування високими дозами метотрексату (> 10 мг метотрексату на тиждень). Відзначалися летальні наслідки результатів тяжких гематологічних розладів та кровотечі, які пов'язувались з одночасним призначенням високих доз метотрексату та деяких нестероїдних протизапальних засобів.

Нестероїдні протизапальні засоби, саліцилати та інші слабкі органічні кислоти можуть знижувати нирковий кліренс метотрексату та посилювати його токсичність. Потенційна токсичність метотрексату особливо збільшується при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та сечогінних препаратів. У ревматології зазвичай слід застосовувати комбінацію метотрексату в невеликих дозах з нестероїдними протизапальними засобами.

Слід з обережністю поєднувати високі дози метотрексату з *потенційно нефротоксичними препаратами (такими як цисплатин)*.

При застосуванні у комбінації з *іншими цитостатичними препаратами* можлива фармакодинамічна взаємодія, що проявляється у підвищенні терапевтичної активності та посиленні токсичності.

У пацієнтів, які проходять *хвильову терапію*, можлива взаємодія з радіоактивними речовинами.

Пацієнтам, які застосовують метотрексат, не слід проводити вакцинації *живими вакцинами*. Частковий або повний захист забезпечується неактивованими вакцинами.

Вітамінні розчини, що містять фолієву кислоту, можуть зменшити ефективність системно застосовуваного метотрексату. Проте високі дози фолінату кальцію можуть зменшити ефективність інтратекально введеного метотрексату. Нестача фолієвої кислоти може посилити токсичність метотрексату.

У деяких випадках повідомлялося про потенціювання пригнічення кісткового мозку у пацієнтів, які лікувалися метотрексатом у комбінації з антагоністами фолієвої кислоти (*триметоприм, сульфаметоксазол*). Не рекомендується застосування метотрексату у поєднанні *з сульфонамідами*.

Метотрексат може знижувати кліренс *теофіліну*.

При комбінованому застосуванні з іншими протиревматичними препаратами (наприклад солями золота, пеніциламіном, гідроксихлорохіном, сульфасалазином, азатіоприном, циклоспорином) токсична дія метотрексату зазвичай не посилюється.

Інгібітори протонної помпи

При одночасному застосуванні метотрексату та інгібіторів протонної помпи (наприклад, омепразолу, пантопразолу) може спостерігатися взаємодія. Омепразол може знижувати нирковий кліренс метотрексату, а пантопразол може інгібувати ниркову елімінацію метаболіту 7-гідроксиметотрексату, що може супроводжуватися розвитком міалгії та тремору.

Сульфасалазин

При комбінованому застосуванні з сульфасалазином дія може потенціюватися внаслідок пригнічення синтезу фолієвої кислоти сульфасалазином (у результаті чого може зростати частота побічних ефектів).

Необхідно брати до уваги фармакокінетичну взаємодію між метотрексатом *флуоксациліном, антиконвульсантами і 5-фторурацилом*.

У разі одночасного застосування з іншими цитостатиками кліренс метотрексату може знижуватись. Засоби для анестезії на основі окису азоту можуть посилювати вплив метотрексату на метаболічне перетворення фолієвої кислоти, наслідком чого є не прогнозоване пригнічення функцій кісткового мозку високого ступеня тяжкості та стоматит. Для зниження інтенсивності таких явищ необхідне введення фолінату кальцію.

Колестирамін може підсилювати позаниркове виведення метотрексату за рахунок втручання в процес ентерогепатичної циркуляції.

При проведенні *променевої терапії* в період отримання пацієнтом метотрексату можливе збільшення ризику некрозу м'яких тканин та кісток.

Особливості застосування.

Лікування метотрексатом необхідно проводити під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів.

Лікування псоріазу та ревматоїдних артритів слід проводити лише під наглядом дерматолога та ревматолога.

З обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з мієлосупресією, порушенням функції нирок, інфекційними захворюваннями, пептичною виразкою, неспецифічним виразковим колітом, виразковим стоматитом, діареєю, поганим загальним станом, дітям та хворим літнього віку.

Пацієнти з плевральним випотом та асцитом повинні бути проліковані перед початком лікування для запобігання подовженню періоду напіввиведення метотрексату та розвитку токсичних явищ.

При появі симптомів токсичної дії на травний тракт (зазвичай спочатку розвивається стоматит), лікування метотрексатом слід призупинити, оскільки у разі продовження терапії можливі розвиток геморагічного ентериту та перфорація кишечника, які становлять загрозу для життя пацієнта.

У разі кривавої блювоти, чорного кольору випорожнень або наявності в випорожненнях крові подальшу терапію слід відмінити.

Під час терапії метотрексатом пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення ознак можливої токсичної дії та побічних ефектів. Враховуючи ризик тяжких або навіть летальних токсичних реакцій, пацієнтів слід детально проінформувати щодо можливості ускладнень та рекомендованих запобіжних заходів.

Введення дозами, що перевищують 20 мг на тиждень, асоціюється зі значним зростанням токсичного впливу, особливо з пригніченням функцій кісткового мозку.

Рекомендовані дослідження та запобіжні заходи

Перед початком лікування метотрексатом або при продовженні терапії після перерви необхідно провести аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, рівнів печінкових ферментів, білірубіну, альбуміну сироватки, а також рентгенографічне обстеження органів грудної клітки і функціональні ниркові тести. При наявності клінічних показань призначають дослідження з метою виключення туберкульозу та гепатиту.

Під час лікування метотрексатом (протягом перших 2 тижнів – 1 раз на тиждень, протягом наступного місяця – кожні 2 тижні, потім, залежно від кількості лейкоцитів та стабільності стану пацієнта – принаймні 1 раз на місяць протягом наступних 6 місяців і не рідше, ніж кожні 3 місяці надалі; при підвищенні доз доцільно збільшувати частоту обстежень) слід проводити такі дослідження: обстеження рота і горла для виявлення змін слизових оболонок, загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості лейкоцитів, визначення кількості тромбоцитів та гематокриту; аналіз сечі та дослідження ниркової функції; визначення активності ферментів печінки; рекомендується флюорограма грудної клітки.

При лікуванні псоріазу рекомендується регулярно проводити такі дослідження: щомісяця – аналіз крові, кожні 1-3 місяці – дослідження печінкової та ниркової функцій. Зазвичай при терапії, спрямованій на лікування новоутворень, дослідження проводять частіше. На початку лікування чи при зміні дозування, чи впродовж періодів, коли збільшується ризик накопичення метотрексату в крові (наприклад при зневодненні), медичні дослідження слід проводити частіше.

Як і інші цитотоксичні препарати, метотрексат може спричинити синдром лізису пухлини у хворих зі швидко зростаючими пухлинами. Для запобігання цьому стану або для зменшення його прояву слід проводити відповідне симптоматичне лікування.

Після призначення метотрексату іноді спостерігалися тимчасові погіршення показників функції печінки, що зазвичай не вимагало змін у лікуванні. Постійні погіршення результатів досліджень печінкової функції до початку лікування та/або зниження рівня альбуміну в сироватці крові можуть вказувати на тяжку печінкову токсичність і потребують подальших досліджень.

У разі виникнення тяжкої лейкопенії під час лікування метотрексатом можливий розвиток інфекційних захворювань. У таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування.

Метотрексат може спричинити ураження нирок та розвиток ниркової недостатності. Рекомендовано регулярно перевіряти показники ниркової функції, зокрема алкаліні сечі та вимірювати сироваткові рівні метотрексату. Особливої уваги потребує лікування пацієнтів з порушеною функцією нирок, їм слід застосовувати знижені дози препарату через подовження часу виведення метотрексату. При нефротоксичності показане припинення лікування із застосуванням метотрексату.

У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може бути потрібним переливання крові або тромбоцитарної маси.

Легеневе захворювання, спричинене застосуванням метотрексату у дозах понад 7,5 мг на тиждень, може бути небезпечним на будь-якій стадії лікування. Такий стан не завжди піддається лікуванню. Симптоми легневих захворювань (особливо сухий непродуктивний кашель) або неспецифічна пневмонія, що розвиваються на тлі терапії метотрексатом, можуть бути ознаками потенційно тяжкого ураження й потребують припинення лікування та проведення ретельного обстеження пацієнта. При лікуванні пневмоній, спричинених застосуванням метотрексату, одразу ж після негайного припинення терапії може бути потрібним лікування кортикостероїдами. У разі токсичного впливу на легені відновлення терапії із застосуванням метотрексату протипоказане.

Пацієнти з псоріазом та ревматоїдним артритом мають бути проінформовані, що метотрексат слід застосовувати 1 раз на тиждень, в той час як щоденне застосування може спричинити появу гострих токсичних реакцій.

До початку лікування метотрексатом необхідно виключити вагітність. Метотрексат чинить ембріотоксичну і тератогенну дію, а також може спричинити аборт. У період лікування метотрексатом порушується сперматогенез і овогенез, що може призвести до порушення фертильності. Ці ефекти є оборотними після припинення терапії препаратом.

Чоловікам та жінкам слід застосовувати засоби контрацепції впродовж лікування метотрексатом та принаймні впродовж 3-х місяців після припинення терапії. Пацієнти репродуктивного віку мають бути проінформовані про можливий несприятливий вплив метотрексату на плід.

Незважаючи на те, що порівняно з лікуванням неопластичних захворювань при лікуванні псоріазу та ревматоїдних артритів застосовують невеликі дози метотрексату, можливе накопичення препарату та виникнення інтоксикації. Пацієнтів слід проінформувати про існуючі ризики та необхідність негайно повідомляти про симптоми інтоксикації. Після накопичення дози 1,5 мг пацієнтам, які лікуються метотрексатом у зв'язку з псоріазом та ревматоїдним артритом, рекомендується біопсія печінки. Ознаки фіброзу чи цирозу печінки вимагають припинення терапії. Хоча зміни показників функції печінки зазвичай не свідчать про необхідність припинити лікування, пацієнтам слід застосовувати метотрексат з обережністю.

У зв'язку з ризиком розвитку реакцій фототоксичності пацієнтам слід уникати сонячного опромінення та відвідувань солярію.

Псоріатичні ураження можуть посилюватися у разі сукупного впливу УФ-опромінення. Після застосування метотрексату можуть з'являтися променевий дерматит та сонячні опіки.

Слід уникати комбінованого застосування метотрексату та інших потенційно гепатотоксичних лікарських засобів, а також вживання алкоголю при терапії метотрексатом.

Повідомлялося про розвиток злоякісних лімфом у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату. Іноді вони зникали після відміни метотрексату без необхідності застосування цитотоксичних препаратів. У таких випадках слід спочатку припинити лікування метотрексатом. При відсутності ремісії розпочинають належну терапію.

У дітей, які отримують метотрексат, рекомендується періодично проводити спеціальні тести на визначення пізнавальних здібностей для виявлення когнітивних розладів на ранній стадії.

Пацієнтам з існуючим порушенням кровотворення препарат слід застосовувати з обережністю або взагалі

не застосовувати. При лікуванні псоріазу необхідно негайно припинити застосування метотрексату у разі суттєвого зниження кількості формених елементів крові. Терапію метотрексатом пацієнтів з новоутвореннями можна продовжувати, тільки якщо потенційна користь переважає можливий ризик розвитку тяжкої мієлосупресії. Мієлосупресія також може відзначатися після інтратекального введення метотрексату. Пацієнти з глибокою гранулоцитопенією та гарячкою потребують негайного обстеження та зазвичай парентерального застосування антибіотиків широкого спектра дії.

Вакцинація може виявитись неефективною, якщо проводиться під час терапії метотрексатом. Як правило, не рекомендується застосовувати живі противірусні вакцини.

У пацієнтів, які проходять терапію метотрексатом, повідомлялося про випадки розвитку генералізованих інфекцій після вакцинації проти віспи.

У період терапії із застосуванням метотрексату можливі опортуністичні інфекції, в тому числі плазмодіоз, пневмонія, яка може призвести до летального наслідку. При наявності у пацієнта симптомів порушення легеневої функції слід брати до уваги можливість наявності плазмодіозу.

Допоміжні речовини.

Даний препарат містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 мл, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження виявили тератогенну дію метотрексату (вади розвитку лицьової частини черепа, серцево-судинної системи та кінцівок) тому застосування метотрексату протипоказане у період вагітності. У жінок репродуктивного віку вагітність слід виключити належними методами, такими як тест на вагітність, до початку лікування.

Пацієнтам репродуктивного віку (і жінки, і чоловіки) та їх партнерам слід користуватися ефективними контрацептивними засобами в період лікування і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення терапії метотрексатом. Якщо пацієнтка або партнерша чоловіка, який лікується метотрексатом, все ж таки завагітніє, необхідно проконсультуватися з фахівцями стосовно ризику несприятливого впливу метотрексату на плід.

Метотрексат екскретується в грудне молоко, тому годування груддю під час лікування препаратом необхідно припинити.

Оскільки метотрексат є генотоксичною речовиною, усім жінкам, які планують завагітніти, рекомендовано звертатися до центрів генетичного консультування, бажано, ще до початку терапії, а чоловікам слід розглянути можливість кріоконсервації сперми до початку терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

З огляду на те що метотрексат може спричинити запаморочення, розлади зору, парез та геміпарез, слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози і тривалість лікування встановлюються індивідуально, залежно від схеми хіміотерапії, показань, переносимості препарату. Лікування повинен проводити лікар, який має досвід застосування метотрексату. Розчин для ін'єкцій Метотрексат-Тева не містить будь-яких антимікробних консервантів і тому не може бути використаний з того самого флакона для застосування наступних доз.

Трофобластичні пухлини. Для пацієнтів, у яких немає метастазів або трохобластичні пухлини з метастазами не представляють ризику, щоденна доза препарату становить 15-30 мг внутрішньом'язово протягом 5 днів. Такі курси за необхідності повторюють 3-5 разів із перервою в 1 і більше тижнів.

Для пацієнтів з високим ризиком розвитку трохобластичних пухлин часто слід призначати комбіновану терапію, що включає 300 мг/м² метотрексату, а потім – фолієву кислоту.

Ефективність терапії оцінюється за показниками концентрації хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові.

Гостра лімфобластна лейкемія. Метотрексат застосовувати у складі комплексної терапії при гострій лімфобластній лейкемії у дозуванні 15-30 мг/м² внутрішньом'язово або внутрішньовенно раз на тиждень.

Гостру лімфобластну лейкемію у дітей лікують шляхом проведення протокольної хіміотерапії. Лікувальний протокол складається з протоколів індукції, консолідації та реіндукції та регулюється відповідним наказом регуляторного органу країни.

Нейролейкоз. Препарат вводиться інтратекально, з інтервалом не менше 1 тижня. Максимальна концентрація при інтратекальному введенні становить 1 мг/мл. Можна розводити розчином 0,9 % натрію хлориду. Дозування препарату при інтратекальному введенні: дітям віком від 3 років – 12 мг.

Для дорослих доза препарату не повинна перевищувати 15 мг. Лікування продовжують до нормалізації цитології спинномозкової рідини, після чого рекомендується додаткове введення ще 1 дози, а потім переходять на профілактичні дози, які за величиною збігаються з лікувальними, а за інтервалами – суворо індивідуальні.

Остеосаркома. При лікуванні остеосаркоми препарат застосовувати у високих дозах (8-12 г /м²) у комбінації з іншими цитостатичними препаратами з подальшою терапією із застосуванням фолієвої кислоти (див. пункт «Високі дози метотрексату»).

Лімфоми (у т.ч. лімфома Беркітта). На I-II стадії захворювання метотрексат у деяких випадках забезпечує тривалу ремісію навіть при застосуванні внутрішньо. На III стадії метотрексат застосовують у комбінації з іншими протипухлинними препаратами. Лікування всіх стадій вимагає декількох курсів терапії з перервою на 7-10 днів. Доза метотрексату у складі комплексної терапії становить 0,625-2,5 мг/кг на добу. Дітям з неходжкінською лімфомою препарат застосовують за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

Рак голови та шиї. При монотерапії вводять 40 мг/м² 1 раз на тиждень до настання терапевтичного ефекту. Кальцію фолінат при цьому не застосовують.

Рак молочної залози. Метотрексат вводиться внутрішньовенно у дозі 10-60 мг/м², при поширених формах раку, як правило, у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами. Такі самі режими застосовують для ад'ювантної терапії після мастектомії та/або променевої терапії.

Грибоподібний мікоз. Метотрексат призначати внутрішньом'язово у дозуванні 50 мг 1 раз на тиждень або 25 мг 2 рази на тиждень.

У половині випадків терапія із застосуванням метотрексату призводила до клінічної ремісії. Зниження дози або відміна введення препарату визначається реакцією хворого і гематологічними показниками.

Псоріаз. Лікування псоріазу у жінок слід розпочинати одразу ж після закінчення менструального циклу. За тиждень до початку терапії із застосуванням метотрексату слід ввести пробну дозу 5-10 мг препарату парентерально для визначення ідіосинкратичних реакцій у пацієнтки.

Для дорослих схема дозування така: 10-25 мг внутрішньом'язово чи внутрішньовенно на тиждень. Дозу підвищують поступово, при досягненні оптимального клінічного ефекту розпочинають зниження дози до найнижчої ефективної. Оптимальний результат у більшості пацієнтів досягається через 2-3 місяці, а покращання настає через 4 тижні лікування. Припинення застосування препарату призводить до рецидиву симптомів упродовж періоду від 2 тижнів до 6 місяців.

Ревматоїдний артрит. При застосуванні метотрексату внутрішньовенно або внутрішньом'язово початкова доза для дорослих пацієнтів становить 10 мг на тиждень. У разі необхідності це дозування метотрексату можна поступово збільшувати на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. При наступному збільшенні дози слід дотримуватися одного режиму інтервалів – приблизно 6 тижнів. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5-10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнта.

У більшості пацієнтів покращання спостерігається через 4-6 тижнів. Через 6 місяців досягається клінічний результат терапії, після якого іноді необхідно коригувати дозування для підтримання оптимального клінічного результату.

Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артрити.

Високі дози метотрексату. Принаймні за 24 години до введення метотрексату необхідно призначити натрію гідрокарбонат перорально 1 г кожні 4-6 годин. Введення слід продовжувати також протягом 24 годин після введення останньої дози фолієвої кислоти. До початку терапії метотрексатом рівень рН у сечі повинен бути вищим 7,5, кліренс креатиніну – перевищувати 60 мл/хв та вміст креатиніну в сироватці крові – меншим 120 ммоль/л. Діурез повинен перевищувати 2000 мл/м²/добу.

Дозування метотрексату варіює від 200 мг/м² до 12000 мг/м². Таке дозування можна призначати внутрішньовенно в концентрації від 2,5 до 25 мг/мл, в 0,9 % розчині натрію хлориду від 100 мл до 1 л відповідно. Тривалість інфузії – від 30 хвилин до 6 годин відповідно. Упродовж 24 годин після проведення такої терапії слід розпочати терапію із застосуванням кальцію фолінату для захисту нормальних клітин від токсичного впливу метотрексату.

Дозування кальцію фолінату залежить від дозування метотрексату. Стандартна терапія включає 15 мг

кальцію фолінату внутрішньовенно кожні 3 години впродовж перших 24 годин, а потім – 15 мг кальцію фолінату перорально кожні 6 годин упродовж наступних 24 годин. Якщо концентрація метотрексату в плазмі менше 10^{-7} моль/л, терапію кальцію фолінатом можна припиняти. У разі високого вмісту креатиніну в сироватці крові або у разі низького кліренсу креатиніну слід збільшити дозування кальцію фолінату. Альтернативна схема відновлювальної терапії включає призначення кальцію фолінату у дозуванні 5 % від загальної дози метотрексату, призначеної пацієнтові (максимальна доза кальцію фолінату становить 500 мг), в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 2 годин, терапію кальцію фолінатом потрібно розпочати через 24 години після початку введення метотрексату. Після цього призначати 15 мг кальцію фолінату перорально кожні 6 годин протягом 3 днів.

Зміна дозування.

Якщо кількість лейкоцитів чи тромбоцитів знижується у перший день терапії, дозування метотрексату при стандартній терапії з дозуванням 40 мг/м² потрібно змінити відповідно до нижченаведеної схеми з розрахунку на найнижчий показник.

% нормальної дози	Кількість лейкоцитів, мм ³	Кількість тромбоцитів, мм ³
100	> 3500	> 125 000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Якщо кількість лейкоцитів становить 2500-3500 на мм³ та/або кількість тромбоцитів становить 75000-125000 на 1 мм³, слід припинити лікування на тиждень. У разі якщо показники крові нормалізуються, лікування можна продовжити. Якщо показники крові не нормалізуються, слід зменшити дозування препарату.

Метотрексат не слід призначати пацієнтам, у яких кліренс креатиніну менше 60 мл/хв. У разі токсичного впливу на печінку лікування слід припинити.

Хворі з нирковою недостатністю

Пацієнти з нирковою недостатністю потребують зниження дози.

Хворі літнього віку

Хворим літнього віку метотрексат слід застосовувати з обережністю у зв'язку зі зниженням функції нирок та печінки. Необхідно розглядати можливість зменшення дози та уважно спостерігати за станом хворого.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям, хворим на гострий лімфоцитарний лейкоз, нейрорлейкоз та неходжкінські лімфоми, тільки у складі комбінованої терапії. Застосування препарату для лікування дітей віком до 3 років не рекомендоване, оскільки відсутні дані щодо ефективності та безпеки застосування терапії цій групі пацієнтів.

Передозування.

Спостерігаються переважно симптоми, пов'язані з пригніченням системи кровотворення та травної системи.

Симптомами є лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, нейтропенія, мукозит, стоматит, виразкове ураження слизових оболонок ротової порожнини, нудота, блювання, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі. У деяких пацієнтів ознаки передозування можуть бути відсутні. Є повідомлення про летальний кінець пацієнтів внаслідок сепсису, септичного шоку, ниркової недостатності та апластичної анемії.

Специфічним антидотом метотрексату є кальцію фолінат.

У разі випадкового передозування кальцію фолінат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово в дозі, що рівна або вища за дозу метотрексату, не пізніше ніж через годину після застосування метотрексату. Потім вводять ще кілька доз кальцію фолінату, доки концентрація метотрексату в сироватці крові не стане нижчою за 10^{-7} моль/л.

Інtrateкальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією з подальшою вертикулолюмбальною перфузією та систематичною терапією із застосуванням фолієвої кислоти. У разі необхідності можна вжити загальних підтримуючих заходів та провести переливання крові. При значному передозуванні необхідна гідратація та олуження сечі, для попередження осадження метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях. Звичайний гемодіаліз і перитонеальний діаліз не покращують виведення метотрексату. Забезпечити ефективний кліренс метотрексату можна шляхом інтенсивного інтермітуючого гемодіалізу з використанням діалізаторів із високою проникністю (high flux).

Побічні реакції.

Найбільш серйозними побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є пригнічення системи кровотворення та небажані реакції з боку травного тракту.

Інфекції та інвазії: пневмонія, оперізувальний лишай, опортуністичні інфекції (іноді з летальним наслідком), сепсис, цитомегаловірусні інфекції, цистити, вагініти, підвищення сприйнятливості до інфекцій, сепсис, фарингіти, пневмоцистна пневмонія, нокардіоз, гістоплазмоз, криптококоз, герпесний гепатит, дисемінований простий герпес, фурункульоз.

Доброякісні неоплазми, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи) лімфома, синдром лізису пухлини, лімфопроліферативні порушення.

З боку крові і лімфатичної системи: анемія, лейкопенія та/або тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, мегалобластна анемія, апластична анемія, нейтропенія, лімфаденопатія, еозинofilія, порушення функції кровотворення. Першими ознаками таких загрозливих для життя реакцій можуть бути: гарячка, біль у горлі, виразки слизових оболонок ротової порожнини, грипоподібний синдром, виснаженість, носові кровотечі та крововиливи у шкіру. При значному зниженні вмісту формених елементів крові подальшу терапію із застосуванням метотрексату слід відмінити негайно.

З боку імунної системи: алергічні реакції, гіпогаммаглобулінемія, анафілактичні реакції, в тому числі анафілактичний шок, імуносупресія, алергічний васкуліт.

З боку метаболізму: цукровий діабет.

З боку психіки: порушення настрою, депресія, сплутаність свідомості, безсоння

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення за типом вертиго, сонливість, втомлюваність, незвичні відчуття в ділянці черепа, розлади зору, апатія, сплутаність свідомості, депресія, тимчасові когнітивні порушення, розлади мовлення (зокрема дизартрія, афазія), порушення чутливості, геміпарези, парези та судоми; *при внутрішньовенному введенні* відзначається лейкоенцефалопатія у пацієнтів з остеосаркомами та у хворих, які отримували краніоспінальну променеву терапію; гострі неврологічні синдроми (аномальна поведінка, фокальні сенсомоторні порушення та аномальні рефлексії) спостерігаються у пацієнтів, які застосовують високі дози метотрексату *при інtrateкальному введенні* спостерігаються хімічний арахноменінгіт з такими симптомами, як головний біль, біль у спині, ригідність потиличних м'язів, підвищення температури тіла; парези, зазвичай тимчасові, з паралічем верхніх та нижніх кінцівок, що вражає один або більше нервів спинного мозку; лейкоенцефалопатія із занепокоєнням, маніями, безсонням, атаксією, деменцією та іноді з сильними судомами.

З боку органів зору: подразнення очей, порушення зору, нечіткість зору, кон'юнктивіт, минуща сліпота, втрата зору, ретинопатія.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні явища (включаючи артеріальний тромбоз, тромбофлебіт, тромбоз судин головного мозку, тромбоз глибоких вен, легенеий тромбоз, тромбоз вен сітківки ока, емболія легеневої артерії), васкуліт, перикардит, ексудативний перикардит, тампонада перикарда.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: хронічний інтерстиціальний пневмоніт (іноді з летальним наслідком), легенеий фіброз, задишка, плеврит, альвеоліт, гострий набряк легенів, носові кровотечі, плевральний випіт, фарингіт, апное, реакції подібні до бронхіальної астми із кашлем, задишкою, порушенням результатів тестів для визначення легеневої функції, інтерстиціальна плазмоклітина пневмонія, спричинена *Pneumocystis carinii*, та інші інфекційні захворювання легень, хронічні обструктивні захворювання легень, синдром, що проявляється плевральним болем та потовщенням плеври.

З боку травного тракту: втрата апетиту, анорексія, диспепсія, гінгівіт, стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея, блювання з домішками крові, інтестинальна кровотеча, шлунково-кишкові виразки, ентерит, біль у животі, мелена, ентерит, синдром мальабсорбції, токсичний мегаколон.

З боку гепатобіліарної системи: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ, білірубину, гепатотоксичність, фіброз та цироз печінки, стеатоз печінки, жирова дистрофія печінки, гострий гепатит, рецидиви хронічного гепатиту, гостра дегенерація печінки, печінкова недостатність, атрофія печінки, некроз печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин: екзантема, еритематозні висипання, свербіж, кропив'янка, виразки, підвищена світлочутливість, аномальна пігментація, алопеція, екхімози, телеангіектазія, акне, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, раптовий псоріаз, збільшення ревматичних вузлів, васкуліт, герпетичні висипання на шкірі, порушення загоєння ран, збільшення ревматичних вузлів, поява псоріатичних бляшок, петехії, утворення виразок у хворих на псоріаз, посилення пігментації нігтів, гостра пароніхія, фурункульоз, гідраденіт.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, міалгія, остеопороз, стресові переломи.

З боку сечовидільної системи: запалення та виразки сечового міхура, порушення функції нирок, порушення сечовипускання, тяжка нефропатія або ниркова недостатність, азотемія, дизурія, гематурія, олігурія, анурія, порушення електролітного балансу, протеїнурія.

З боку репродуктивної системи: порушення овогенезу та сперматогенезу, тимчасова олігоспермія, порушення менструального циклу та вагінальні виділення, безпліддя, викидні, відхилення у розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, імпотенція, вагінальні виразки, запалення піхви, втрата лібідо, виділення з піхви, гінекомастія.

Інші: мукозит, підвищена втомлюваність, озноб, погане самопочуття, підвищена гарячка, погіршення загоювання ран, відчуття печіння або пошкодження тканин в місці ін'єкції, некроз, летальний наслідок.

Лабораторні дослідження: підвищені рівні печінкових ферментів, зниження рівня сироваткового альбуміну.

Пошкодження, отруєння, процедурні ускладнення: маршева стопа, повторна поява симптомів хвороб при радіаційних або сонячних опіках шкіри в анамнезі.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Метотрексат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 2 мл розчину у флаконі по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармахемі Б.В.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця впровадження діяльності.

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.