

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Веро-метотрексат

Регистрационный номер

Торговое название: Веро-метотрексат

Международное непатентованное название: метотрексат

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: метотрексата в пересчете на безводное вещество –500 мг, 1000 мг

вспомогательное вещество: натрия гидроксид – 88 мг, 176 мг.

Описание

Пористая масса от желтого до темно-желтого цвета неоднородной окраски. На свету неустойчив, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: [L01BA01]

Фармакологическое действие

Метотрексат - противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов-аналогов фолиевой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик одноуглеродных групп, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и клеточный митоз (в S-фазе). Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, эмбриональные клетки, клетки эпителия слизистых оболочек. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

Фармакокинетика

Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) при внутримышечном введении 30-60 мин. Связь с белками плазмы - около 50 %. При применении в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через

гематоэнцефалический барьер, после интратекального введения в спинномозговой жидкости достигаются высокие концентрации. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в основном в печени с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Период полувыведения в начальной фазе составляет 2-4 ч, а в конечной фазе - 3-10 ч при применении обычных доз и 8-15 ч - при применении высоких доз препарата. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения метотрексата могут быть значительно пролонгированы. Выводится преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (при внутривенном введении 80-90 % выводится в течение 24 ч), с желчью выводится до 10 % (с последующей реабсорбцией в кишечнике). Выведение метотрексата у больных с нарушением функции почек, выраженным асцитом или трансудатом значительно замедленно. При повторных введениях накапливается в тканях в виде метаболитов.

Показания для применения

- трофобластические опухоли;
- острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты);
- нейрорлейкоз (профилактика и лечение);
- неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому;
- рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак яичка, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома;
- остеогенная саркома и саркома мягких тканей;
- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);
- тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит (при неэффективности стандартной терапии).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата; выраженная анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; выраженная почечная и/или печеночная недостаточность; беременность и период кормления грудью.

Установленных возрастных ограничений для применения нет.

С осторожностью: плевральный или перитонеальный выпот, дегидратация, инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, подагра

или уратный нефроуролитиаз в анамнезе, предшествующая лучевая или химиотерапия, одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно, интратекально, интраартериально.

Содержимое флакона растворяют стерильным изотоническим раствором натрия хлорида непосредственно перед использованием. 1 грамм (1000 мг) метотрексата разводится 0,9 % изотоническим раствором, объемом 20 мл до концентрации 50 мг/мл.

Полученный раствор метотрексата при необходимости может быть дополнительно разведен в изотоническом растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы.

Дозы выше 100 мг/м² вводят только внутривенно капельно, при этом, предварительно разведенный лиофилизат метотрексата, дополнительно разводят 5 % раствором декстрозы. При назначении высоких доз препарата (выше 100 мг/м²) обязательно последующее введение кальция фолината.

Для интратекального введения раствор разведенного лиофилизата метотрексата 50 мг/мл, далее разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида.

Злокачественные новообразования

Веро-метотрексат входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем, при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специализированной литературы.

Применяют следующие режимы дозирования у взрослых и детей:

Трофобластические опухоли: 15-30 мг внутримышечно, ежедневно в течение 5 дней с интервалом в одну или более недель (в зависимости от признаков токсичности). Курсы лечения обычно повторяют от 3 до 5 раз до суммарной дозы 300-400 мг.

Лейкозы и лимфомы: 200-500 мг/м² путем внутривенной инфузии 1 раз в 2-4 недели.

Нейролейкоз: 12 мг/м² в течение 15-30 секунд интратекально 1 или 2 раза в неделю.

При лечении детей дозу подбирают в зависимости от возраста ребенка: детям в возрасте до 1 года назначают 6 мг, детям в возрасте 1 года - 8 мг, детям в возрасте 2 лет - 10 мг, детям в возрасте 3 лет и старше - 12 мг.

Перед введением следует произвести удаление спинномозговой жидкости в объеме, приблизительно равном объему лекарственного средства, которое предполагается ввести.

С осторожностью вводить интратекально. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности. Осторожно: не вводить кальция фолинат интратекально!

Солидные опухоли: в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами 30-40 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в неделю.

При высокодозной терапии вводят от 2 до 15 г/м² в виде 4-6 часовой внутривенной инфузии с интервалом в 1-5 недель с обязательным последующим введением кальция фолината, которое обычно начинают через 24 часа после начала инфузии метотрексата и вводят каждые 6 часов в дозе 3-40 мг/м² (обычно 15 мг/м²) и выше в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови в течение 48-72 часов (см. инструкцию по применению кальция фолината).

Меры предосторожности при применении.

Метотрексат является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

При введении высоких доз метотрексата необходим тщательный контроль состояния пациента для раннего выявления первых признаков токсических реакций.

С осторожностью вводить интратекально. Превышение рекомендованной дозы при интратекальном введении значительно повышает риск возникновения выраженных проявлений токсичности.

Высокодозная терапия (в дозе 2 г/м² и выше) должна проводиться только опытным химиотерапевтом под контролем концентрации метотрексата в плазме крови в стационарных условиях. Нормальным считают снижение содержания метотрексата в плазме крови в 2 раза по сравнению с исходным значением через 22 часа после введения. Повышение плазменных концентраций креатинина (на 50 % и более от первоначальной) и/или билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии.

Во время терапии метотрексатом в повышенных и высоких дозах необходимо контролировать рН мочи: в день введения и в последующие 2-3 дня реакция мочи должна быть щелочной. Это достигается внутривенным капельным введением смеси, состоящей из 40 мл 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната и 400-800 мл 0,9 % раствора натрия хлорида накануне, в день лечения и последующие 2-3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах необходимо сочетать с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки).

Для лечения псориаза метотрексат назначают только больным с тяжелой формой болезни, не поддающейся лечению другими видами терапии.

Для своевременного выявления симптомов интоксикации в процессе лечения метотрексатом необходимо контролировать показатели периферической крови (1 раз в неделю), функциональное состояние печени и почек.

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.

У больных с нарушенной функцией печени период выведения метотрексата увеличен, поэтому, у таких больных терапию следует проводить с особой осторожностью, с применением сниженных доз.

Нарушение функции почек зависит от дозы. Риск нарушения повышен у больных с пониженной почечной функцией или с обезвоживанием, а также у больных, принимающих другие нефротоксичные препараты.

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время лечения метотрексатом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Передозировка

Симптомы: отсутствуют, диагностируется по концентрации метотрексата в плазме.

Лечение: введение специфического антидота - кальция фолината по возможности немедленно, желательно в течение первого часа, в дозе, равной или превышающей дозу метотрексата; последующие дозы вводят по мере необходимости, в зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови. Для предупреждения преципитации метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах проводят гидратацию организма и подщелачивание мочи, что ускоряет выведение метотрексата.

При передозировке при интратекальном введении, сразу после того, как выявлена передозировка, следует произвести повторные люмбальные пункции для обеспечения быстрого дренажа спинномозговой жидкости, возможно нейрохирургическое вмешательство с вентрикулолюмбальной перфузией. Все эти процедуры следует выполнять на фоне интенсивной поддерживающей терапии и системного введения больших доз кальция фолината.

Внимание: не вводить кальция фолинат интратекально!

Побочные действия

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, глоссит, фарингит, энтерит, диарея, эрозивно-язвенное поражение и кровотечение из желудочно-кишечного тракта, при длительном ежедневном применении - нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, перипортальный фиброз и цирроз печени, некроз печени, жировая дистрофия печени, панкреатит.

Со стороны нервной системы: энцефалопатия (особенно при введении многократных доз интратекально, а также у больных, которые получали лучевую терапию на область головы), повышенная утомляемость, слабость, спутанность сознания, атаксия, тремор, раздражительность, судороги, кома. Острые побочные явления, вызванные интратекальным введением метотрексата, могут включать головокружение, неясность зрительного восприятия, головную боль, боли в области спины, ригидность затылочных мышц, судороги, гемипарез.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций.

Со стороны мочевыделительной системы: цистит, нефропатия, нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, гематурия).

Со стороны репродуктивной системы: нарушение процесса оогенеза, сперматогенеза, снижение либидо/импотенция, изменение фертильности.

Со стороны кожи и кожных придатков: кожная эритема и/или сыпь, кожный зуд, крапивница, телеангиоэктазии, фурункулез, депигментация или гиперпигментация, угри, шелушение кожи, фолликулит, алопеция (редко), повышенная фоточувствительность, обострение радиационного дерматита.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, избыточное слезотечение, катаракта, светобоязнь, корковая слепота (при высоких дозах), нарушение зрения.

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия, злокачественная эксудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: недомогание, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям, остеопороз, гиперурикемия, васкулит, артралгия/миалгия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

При одновременном применении метотрексата (в высоких дозах) с различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту и другие салицилаты, азапропазон, диклофенак, индометацин и кетопрофен токсичность метотрексата может усиливаться, и в ряде случаев возможно

тяжелое токсическое действие, иногда даже с летальным исходом. При соблюдении специальных мер предосторожности и проведении соответствующего мониторинга возможно применение метотрексата в низких дозах (7,5-15 мг в неделю) в комбинации с НПВП, в частности при лечении ревматоидного артрита.

Одновременное применение сульфаниламидов, производных сульфонилмочевины, фенитоина, фенилбутазона, аминобензойной кислоты, пробенецида, пириметамин или триметоприм, ряда антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, хлорамфеникол), непрямых антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов (колестирамин) усиливает токсичность метотрексата.

Ретиноиды, азатиоприн, сульфасалазин повышают риск развития гепатотоксичности.

Поливитаминовые препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, могут снизить эффективность терапии метотрексатом.

Аспарагиназа является антагонистом метотрексата.

Проведение анестезии с использованием динитрогена оксида может привести к развитию непредсказуемой тяжелой миелосупрессии и стоматита.

Назначение амиодарона пациентам, получающим терапию метотрексатом, может вызвать изъязвление кожи.

Метотрексат снижает клиренс теофилина.

У нескольких пациентов с псориазом или грибовидным микозом, получавших лечение метотрексатом в комбинации с PUVA-терапией (метоксален и ультрафиолетовое облучение) был выявлен рак кожи.

Следует соблюдать осторожность при одновременном введении эритроцитарной массы и метотрексата.

Сочетание с радиотерапией может увеличивать риск некроза мягких тканей.

Метотрексат может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном введении с живой вакциной могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

Применение при беременности и кормлении грудью

Метотрексат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 500 мг и 1000 мг. Лиофилизат, содержащий по 500 мг активного вещества, в стеклянных флаконах вместимостью 20 мл и лиофилизат, содержащий по 1000 мг активного вещества, в стеклянных флаконах вместимостью 50 мл. По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 30, 50 флаконов с инструкциями по применению, из расчета одна инструкция на 5 флаконов, в коробке из картона (для стационаров).

Срок годности: 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Производитель:

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53