

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Веро-метотрексат

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Веро-метотрексат

Международное непатентованное название: метотрексат

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав:

1 мл раствора содержит:

активное вещество

метотрексат	5 мг	10 мг
-------------	------	-------

вспомогательные вещества

натрия гидроксид	1,9 мг	1,9 мг
------------------	--------	--------

вода для инъекций	до 1 мл	до 1 мл
-------------------	---------	---------

Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 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 метотрексата. 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 к применению

- 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 мочевого пузыря, рак яичника, рак яичка, рак полового члена, медуллобластома;
- остеогенная саркома и саркома мягких тканей;
- грибовидный микоз (далеко зашедшие стадии);
- псориаз (в т.ч. псориатический артрит), ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка.

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, одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой

кислотой.

С осторожностью: плевральный или перитонеальный выпот, дегидратация, инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, подагра или уратный нефроуролитиаз в анамнезе, предшествующая лучевая или химиотерапия.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно, внутриаартериально, интратекально.

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.

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 назначении высоких доз препарата (выше 100 мг/м²) обязательно последующее введение кальция фолината.

Для интратекального введения метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида.

Применяют следующие режимы дозирования для 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.

Грибовидный микоз: внутримышечно по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией пациента и гематологическими показателями.

Псориаз (в т.ч. псориатический артрит): внутримышечно или внутривенно струйно в дозах от 10-25 мг в неделю. Дозу обычно наращивают постепенно, при достижении оптимального клинического эффекта начинают снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы.

Ревматоидный артрит: начальная доза обычно составляет 7,5 мг один раз в неделю, которая вводится одномоментно внутривенно или внутримышечно. Для достижения оптимального эффекта недельная доза может быть повышена, при этом она не должна превышать 20 мг. Когда достигается оптимальный клинический эффект, следует начинать снижение дозы до достижения наиболее низкой эффективной дозы. Оптимальная длительность терапии не установлена.

Ювенильный хронический артрит: детям в дозе 10-30 мг/м² в неделю. Обычной эффективной дозой является 10 мг/м² в неделю. Первоначально препарат применяют в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю применяют полную дозу.

Дерматомиозит: взрослым по 7,5-15 мг в неделю; детям по 2,5 - 7,5 мг в неделю. В дальнейшем дозу снижают до достижения наиболее низкой эффективной дозы и применяют длительно, месяцами, в комплексе с поддерживающей дозой глюкокортикостероидов.

Системная красная волчанка: взрослым по 15 мг в неделю; детям по 7,5-10 мг/м². Курс лечения 6-8 недель, затем применяется поддерживающая доза в течение многих месяцев. При применении цитостатиков (в том числе метотрексата) детям в качестве иммуносупрессивной терапии (при псориазе, ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите, дерматомиозите и системной красной волчанке) следует тщательно рассмотреть соотношение пользы и риска их применения.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), тромбоцитопения, анемия (в т.ч. апластическая), панцитопения, эозинофилия, гипогаммаглобулинемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, глоссит, фарингит, энтерит, диарея, эрозивно-язвенное поражение и кровотечение из желудочно-кишечного тракта (в т.ч. мелена, гематемезис), при длительном ежедневном применении - нарушение функции печени (острый гепатит, перипортальный фиброз и цирроз печени, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, некроз печени, жировая дистрофия печени), панкреатит.

Со стороны нервной системы: энцефалопатия, в т.ч. лейкоэнцефалопатия (особенно при

введении многократных доз интратекально, а также у больных, которые получали лучевую терапию на область головы), повышенная утомляемость, слабость, сонливость, спутанность сознания, атаксия, афазия, тремор, раздражительность, необычная краниальная чувствительность, судороги, кома; при применении в высоких дозах – транзиторное нарушение когнитивных функций. Острые побочные явления, вызванные интратекальным введением метотрексата, могут включать головокружение, неясность зрительного восприятия, головную боль, боли в области спины, ригидность затылочных мышц, судороги, гемипарез, парез.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит (в т.ч. фатальный), альвеолит, фиброз легких, обострение легочных инфекций, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дыхательная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, перикардальный выпот, снижение артериального давления, тромбоэмболия (в т.ч. артериальный тромбоз, тромбоз церебральных сосудов, тромбоз глубоких вен, тромбоз вен сетчатки, тромбофлебит, легочная эмболия).

Со стороны мочевыделительной системы: цистит, нефропатия, нарушение функции почек (почечная недостаточность, азотемия, в т.ч. повышение уровня креатинина, гематурия, протеинемия).

Со стороны репродуктивной системы: нарушение овогенеза, сперматогенеза (в т.ч. транзиторная олигоспермия), снижение либидо/импотенция, изменение фертильности, дисменорея, гинекомастия, бесплодие.

Со стороны кожи и кожных придатков: кожная эритема и/или сыпь, кожный зуд, крапивница, телеангиоэктазии, фурункулез, депигментация или гиперпигментация, угри, шелушение кожи, фолликулит, алопеция, экхимоз, повышенная фоточувствительность, изъязвление и некроз кожи, эксфолиативный дерматит, обострение радиационного дерматита.

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

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия, многоморфная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, переломы.

Прочие: недомогание, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям, васкулит, сахарный диабет, лимфома (в т.ч. обратимая), синдром лизиса опухоли (в т.ч.

гиперурикемия), анафилактикоидные реакции.

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!

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

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 сульфанилмочевины, фениитоина, фенилбутазона, аминокислоты, 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 применением 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 (терапия длинноволновым ультрафиолетовым излучением А в комбинации с фотосенсибилизатором псораленом) 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.

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 под прикрытием кальция фолината. 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 в 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.

При применении метотрексата в качестве иммуносупрессивной терапии (при ревматоидном артрите, ювенильном хроническом артрите и др.) следует избегать одновременного назначения ацетилсалициловой кислоты и диклофенака; при необходимости комбинированной терапии с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) следует применять НПВП короткого действия. Для уменьшения токсического действия метотрексата назначают фолиевую кислоту в дозе 5-10 мг/нед после применения метотрексата или по 1 мг в сут, в дни свободные от применения метотрексата. В период лечения следует исключить прием алкоголя, кофеина и лекарственных средств с антифолатной активностью.

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, в противном случае это может привести к развитию геморрагического энтерита и к гибели больного вследствие прободения кишечника.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и др. механизмами

Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Следует соблюдать осторожность при занятии данными видами деятельности.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 5 мг/мл (5 мг/1 мл, 10 мг/2 мл) и 10 мг/мл (50 мг/5 мл).

По 1 мл или 2 мл для дозировки 5 мг/мл или по 5 мл для дозировки 10 мг/мл во флаконы нейтрального стекла герметично закупоренные пробками из резины с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

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