

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**МЕТОТРЕКСАТ-ТЕВА**  
**(METHOTREXATE-TEVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* methotrexate;

1 мл розчину містить 100 мг метотрексату;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Антиметаболіти. Структурні аналоги фолієвої кислоти. Код АТС L01B A01.

**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 артриту.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітність і період годування груддю, незадовільний стан харчування, тяжкі розлади печінки або нирок, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, алкогольна залежність, легенева токсичність, спричинена дією метотрексату.

***Спосіб застосування та дози.***

Дози і тривалість лікування встановлюють 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, в яких немає метастазів, чи трофобластичні 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 трофобластичних пухлин часто призначають комбіновану терапію, що включає 300 мг/м<sup>2</sup> метотрексату, а потім – фолієву кислоту.

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

***Гостра лімфобластна лейкемія.*** Метотрексат застосовують у складі комплексної терапії при гострій лімфобластній лейкемії в дозуванні 15 - 30 мг/м<sup>2</sup> внутрішньом'язово чи 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.

***Нейрорлейкоз.*** Препарат вводять 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 залежить від віку пацієнта: віком до 1 року – 6 мг, 1 рік – 8 мг, 2 роки – 10 мг, 3 роки і старше – 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 співпадають з лікувальними, а за інтервалами – суворо індивідуальні.

Остеосаркома. При лікуванні остеосаркоми препарат застосовують у високих дозах (8 - 12 г/м<sup>2</sup>) в комбінації з іншими цитостатичними препаратами з наступною 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 день. Дітям з неходжкінською лімфомою препарат застосовують за схемою лікування гострої лімфобластної лейкемії.

Рак голови та шиї. При монотерапії вводять 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень до настання терапевтичного ефекту. Фолієва кислота при цьому не застосовується.

Рак молочної залози. Метотрексат вводять внутрішньовенно в дозі 10 - 60 мг/м<sup>2</sup>, 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 призначають внутрішньом'язово в дозуванні 50 мг 1 раз на тиждень або 25 мг 2 рази на тиждень.

В 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 в жінок слід розпочинати відразу 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 в 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 в більшості пацієнтів настає через 2-3 місяці, а покращання – через 4 тижні лікування. Припинення застосування препарату призводить до рецидиву симптомів впродовж 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. За необхідності, це дозування метотрексату може поступово збільшуватися на 2,5 мг кожного тижня до досягнення максимальної дози 25 мг. За тиждень до початку терапії метотрексатом необхідно призначити пробну дозу препарату 5 - 10 мг парентерально для визначення ідіосинкразії у пацієнтів.

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

Після припинення терапії може настати рецидив ревматоїдного артриту.

Високі дози метотрексату. Принаймні за 24 години до введення метотрексату необхідно призначити натрію гідрокарбонат перорально: 1 г кожні 4 - 6 годин. Введення продовжують також протягом 24 годин після введення останньої дози фолієвої кислоти. До початку терапії метотрексатом рівень рН в сечі має бути вищим 7,5, кліренс креатиніну має перевищувати 60 мл/хв, та вміст креатиніну в сироватці крові має бути меншим

120 μмоль/л. Діурез має перевищувати 2000 мл/м<sup>2</sup>/добу.

Дозування метотрексату варіюється від 200 мг/м<sup>2</sup> до 12000 мг/м<sup>2</sup>. Таке дозування може бути призначене 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. Впродовж 24 годин після проведення такої терапії слід розпочати терапію із застосуванням фолієвої кислоти для захисту нормальних клітин від токсичного впливу метотрексату.

Дозування фолієвої кислоти залежить від дозування метотрексату. Стандартна терапія включає 15 мг фолієвої кислоти внутрішньовенно кожні 3 години впродовж перших 24 годин, а потім – 15 мг фолієвої кислоти перорально кожні 6 годин впродовж наступних 24 годин. Якщо концентрація

метотрексату в плазмі – менше  $10^7$  моль/л, терапію фолієвою кислотою можна припиняти. В разі високого вмісту креатиніну в сироватці крові, чи в разі низького кліренсу креатиніну слід збільшити дозування фолієвої кислоти. Альтернативна схема відновлювальної терапії включає призначення фолієвої кислоти у дозуванні 5 % від загальної дози метотрексату, призначеної пацієнтові (максимальна доза фолієвої кислоти становить 500 мг) в 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду протягом 2 годин, терапія фолієвою кислотою повинна розпочатися через 24 години після початку введення метотрексату. Після цього призначають 15 мг фолієвої кислоти перорально кожні 6 годин протягом 3 днів.

#### Зміна дозування.

Якщо кількість лейкоцитів чи тромбоцитів знижується в перший день терапії, дозування метотрексату, при стандартній терапії з дозуванням  $40 \text{ мг/м}^2$ , потрібно змінити відповідно до нижченаведеної схеми з розрахунку на найнижчий показник.

% нормальної дози	Кількість лейкоцитів, $\text{мм}^3$	Кількість тромбоцитів, $\text{мм}^3$
100	> 3500	> 125 000
50	2500 - 3500	75000 - 125000
0	< 2500	< 75000

Якщо кількість лейкоцитів становить 2500 - 3500 на  $\text{мм}^3$  та/або кількість тромбоцитів становить 75000 - 125000 на  $1 \text{ мм}^3$ , слід припинити лікування на тиждень. В разі, якщо показники крові нормалізуються, лікування можна продовжити. Якщо показники крові не нормалізуються, слід зменшити дозування препарату.

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

#### **Побічні реакції.**

Найбільш частими побічними ефектами при лікуванні метотрексатом є виразковий стоматит, лейкопенія, нудота і шлункові розлади, загальне погіршення стану, раптова слабкість, жар та холод, сонливість та зниження імунітету. У цілому настання тяжких побічних ефектів та їх інтенсивність залежать від дозування та частоти прийому препарату.

Побічні явища можна класифікувати таким чином:

Кишково-шлункові: гінгівіт, фарингіт, стоматит, анорексія, нудота, блювання, діарея, кривава блювота, шлункова кровотеча, виразки шлунка, кровотечі та ентерити.

Гематологічні: анемія, лейкопенія та/або тромбоцитопенія.

Печінкові: значне підвищення рівня печінкових трансаміназ, хронічна токсичність печінки (фіброз, цироз).

Імунологічні: рідко спостерігається гіпогаммаглобулінемія.

Неврологічні: головний біль, запаморочення, розлади зору, апатія, геміпарези, парези та конвульсії; при внутрішньовенному введенні відмічається лейкоенцефалопатія в пацієнтів з остеосаркомама та осіб, які отримували краніоспінальну променевою терапію, гострі неврологічні синдроми (аномальна поведінка, фокальні сенсомоторні порушення та аномальні рефлексії) спостерігаються в пацієнтів, які застосовують високі дози метотрексату; при інтратекальному введенні спостерігаються хімічний арахноменінгіт з симптомами у вигляді головного болю, болю в спині, ригідності шиї та жару; парези, зазвичай тимчасові, з паралічем верхніх та нижніх кінцівок, що вражає один чи більше нервів спинного мозку; лейкоенцефалопатія із занепокоєнням, маніями, безсонням, атаксією, деменцією та іноді з сильними конвульсіями.

Легеневі: хронічна обструктивна легенева хвороба, яка має такі симптоми як жар, кашель, диспное, гіпоксемія та затемнення на флюорографічному знімку.

Урогенітальні: тяжка нефропатія чи ниркова недостатність, азотемія, цистит, гематурія, порушення овогенезу та сперматогенезу, тимчасова олігоспермія, порушення менструального циклу та вагінальні виділення, безпліддя, викидень, відхилення розвитку плода, пригнічення сперматогенезу, втрата

лібідо та імпотенція.

**Шкірні:** еритема, кропив'янка, виразки, підвищена світлочутливість, депігментація, алопеція, екхімози, теленгіектазія, акне, фурункули.

**Інші:** артралгія/міалгія, діабет, остеопороз, лімфому, резистентні інфекції, васкуліти, анафілактичні реакції, раптова смерть; серед пацієнтів з ревматоїдним артритом повідомлялось про панцитопенію та раптове збільшення ревматичних вузлів; також відмічалось декілька випадків епідермального некролізу.

### **Передозування.**

Симптоми передозування проявляються у посиленні одного або більше побічних явищ. З продовженням лікування токсичні ефекти стають більш вираженими. У випадку передозування слід якомога швидше ввести фолієву кислоту, принаймні 15 мг кожні три години, внутрішньовенно. Дозування фолієвої кислоти та періодичність введення залежать від кількості введеного метотрексату та концентрації метотрексату в плазмі крові. Інtrateкальне передозування лікується негайною люмбальною пункцією, з наступною вертикуллоомбарною перфузією та систематичною терапією із застосуванням фолієвої кислоти. За необхідності, можна провести загальні підтримуючі заходи та провести переливання крові.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат протипоказаний під час вагітності. На період лікування слід припинити годування груддю.

### **Діти.**

Препарат застосовують дітям, хворим на гостру лімфобластну лейкемію, нейрорлейкоз та неходжкінські лімфому тільки у складі комбінованої терапії. Дуже обережно необхідно застосовувати немовлятам, оскільки в них знижені функції печінки та нирок.

### **Особливі заходи безпеки.**

При приготуванні метотрексату для ін'єкцій слід використовувати захисні рукавиці, маску та захисні окуляри. Приготування метотрексату, як і приготування будь-якого цитостатичного медичного препарату, має відбуватись у приміщенні з вертикальною вентиляцією. Розлитий препарат має змиватись достатньою кількістю води.

### **Особливості застосування.**

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

Лікування псоріазу та ревматоїдних артритів слід проводити лише під наглядом лікаря, який знається на дерматології та ревматології.

Під час лікування метотрексатом слід проводити такі лабораторні дослідження: гематограму, 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), проводять більш часті медичні дослідження.

Після призначення метотрексату іноді спостерігались тимчасові погіршення показників функції печінки, що зазвичай не вимагало змін в 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 вимагають подальших досліджень.

З обережністю слід застосовувати метотрексат пацієнтам з інфекційними захворюваннями,

пептичними виразками, неспецифічними виразковими колітами, немовлятам та людям літнього віку. У випадку виникнення тяжкої лейкопенії під час лікування метотрексатом можливий розвиток інфекційних захворювань. В таких випадках слід припинити терапію і провести симптоматичне антибактеріальне лікування. При нефротоксичності також показане припинення лікування із застосуванням метотрексату.

У випадку тяжкого ураження кісткового мозку може знадобитися переливання крові чи 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 захворювання (особливо сухий непродуктивний кашель) можуть обумовити необхідність перерви в лікуванні та проведенні ретельного обстеження. При лікуванні пневмоній, спричинених застосуванням метотрексату, відразу ж після негайного припинення терапії, може знадобитись лікування кортикостероїдами. У випадку токсичного впливу на легені, відновлення терапії із застосуванням метотрексату протипоказане.

Діарея та виразкові стоматити вимагають припинення терапії з огляду на ризик виникнення геморагічних ентеритів та смерті пацієнта від кишкової перфорації.

Особливої уваги потребує лікування пацієнтів з порушеною функцією нирок, їм застосовують невисокі дози препарату з огляду на те, що при порушенні функції нирок для нейтралізації метотрексату необхідно більше часу.

Для пацієнтів, які проходять тривалу терапію, наприклад, пацієнти з псоріазом немає канцерогенних факторів. Дані про канцерогенні впливи на пацієнтів, які лікуються метотрексатом від ревматичних артритів, обмежені.

Чоловікам та жінкам слід застосовувати засоби контрацепції впродовж лікування метотрексатом та принаймні впродовж трьох місяців після припинення терапії.

Не дивлячись 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 наказати негайно повідомляти про симптоми інтоксикації. Після накопичення дози 1,5 мг, пацієнтам, які лікуються від псоріазу та ревматоїдних артритів, 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.

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

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не слід призначати нестероїдні протизапальні засоби до або під час лікування високими дозами метотрексату (більше 10 мг метотрексату на тиждень). Відмічались випадки смерті пацієнтів внаслідок 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 збільшується особливо при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів та сечогінних засобів. У ревматології, зазвичай застосовують комбінацію метотрексату в невеликих дозах з нестероїдними протизапальними засобами.

Зв'язаний з білками метотрексат може витіснятися саліцитами, нестероїдними протизапальними засобами, сульфонамідами, фенітоїном, тетрациклінами, хлорамфеніколом, р-амінобензойною

кислотою, доксорубіцином, блеоміцином, циклофосфамідом, аміноглікозидами, алопуринолом, вінкристином, гідрокортизоном, преднізоном, аспарагіназою та цитозином арабінозиду. При підвищенні концентрації в плазмі незв'язаного метотрексату можуть посилюватися токсичні ефекти.

Слід з обережністю поєднувати високі дози метотрексату з потенційно нефротоксичними (наприклад, цисплатин) препаратами.

Оральні антибіотики (включаючи тетрацикліни, хлорамфенікол та антибіотики широкого спектра дії, що не абсорбуються організмом, так звані кишкові антисептики) можуть впливати на кишкову флору та блокувати адсорбцію метотрексату.

При застосуванні в комбінації з іншими цитостатичними препаратами може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що виявляється в підвищенні терапевтичної активності та посиленні токсичності.

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

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

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

### **Фармакологічні властивості.**

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

*Фармакокінетика.* Метотрексат при парентеральному введенні активно транспортується через клітинні мембрани, розповсюджується по тканинах організму з підвищеною концентрацією в нирках, жовчному міхурі, селезінці, печінці та шкірі. Метотрексат конкурує з редукованими фоліатами за активний транспорт через клітинні мембрани шляхом одnobічного, опосередкованого переносником, процесу активного транспорту. Приблизно 50 % препарату в крові зв'язується з білками плазми і утримується протягом декількох тижнів у нирках і протягом декількох тижнів – у печінці. Підтримуюча концентрація в плазмі і накопичення метотрексату в тканинах можуть бути отримані за допомогою щоденних повторних введень. Дози препарату не досягають терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині при парентеральному введенні. Метотрексат проникає крізь плаценту і виділяється в грудне молоко. Найбільш високе співвідношення концентрацій препарату в грудному молоці та плазмі становить 0,08:1.

Метотрексат піддається метаболізму в печінці й усередині клітин з утворенням поліглутаматних форм, що можуть бути знову перетворені в метотрексат за участю гідролазних ферментів.

Препарат виводиться переважно нирками шляхом клубочкової фільтрації та активного транспорту. Незначна кількість препарату потрапляє в жовч і виділяється з фекаліями. Відмічено значну кореляцію між кліренсом метотрексату і креатиніну.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, жовтувато-коричневий розчин без механічних включень.

*Несумісність.* Метотрексат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 15 до 25 °С в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармахемі Б.В., Нідерланди (Pharmachemie B.V., the Netherlands).

**Місцезнаходження.** Свенсвег 5 – 2031 ГА Харлем, Нідерланди (Swensweg 5 – 2031 GA Haarlem, the Netherlands).