



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Метотрексат, 2,5 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит действующее вещество: метотрексат (в виде метотрексата натрия) – 2,5 мг.

Метотрексат, 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит действующее вещество: метотрексат (в виде метотрексата натрия) – 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (Е 110).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Метотрексат, 2,5 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Таблетки двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Метотрексат, 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Таблетки двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению.

Метотрексат, 2,5 мг и 5 мг, таблетки, покрытые оболочкой, применяется у взрослых для лечения ревматологических и дерматологических заболеваний:

- активного ревматоидного артрита;

- тяжелые, неподдающиеся лечению, инвалидизирующие формы псориаза при неэффективности других видов терапии, таких как фототерапия, ПУВА-терапия и ретиноиды, а также тяжелые формы псориатического артрита.

Метотрексат применяется у пациентов со злокачественными опухолями и гемобластозами во время полихимиотерапии, когда показан прием препаратов внутрь.

4.2 Режим дозирования и способ применения.

Ревматологические и дерматологические заболевания

Важное предупреждение о режиме дозирования метотрексата: для лечения ревматических и дерматологических заболеваний метотрексат должен применяться только 1 раз в неделю. Неправильное дозирование метотрексата могут привести к серьезным нежелательным реакциям, включая летальный исход. Пожалуйста, прочтите данный раздел общей характеристики лекарственного препарата очень внимательно.

Назначение метотрексата осуществляется только врачом, имеющим опыт работы с препаратом и особенностями его действия.

Следует информировать пациента о приеме препарата один раз в неделю, врач может указать в рецепте день приема.

Дозировка и продолжительность терапии зависят от показаний с учетом клинической

картины и переносимости метотрексата.

Режим дозирования при ревматоидном артрите

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата один раз в неделю.

В зависимости от активности заболевания на терапию и индивидуальной переносимости пациентом, доза может быть постепенно увеличена на 2,5 мг в неделю. Максимальная доза составляет 20 мг в неделю. Дозы, превышающие 20 мг в неделю, могут быть связаны со значительным увеличением токсичности, особенно с супрессией костного мозга. При неэффективности пероральных форм (например, в следствие недостаточной абсорбции) или у пациентов с плохой переносимостью, целесообразным является переход на парентеральную форму.

Рекомендуется дополнительный прием 5 мг фолиевой кислоты 2 раза в неделю, исключая день приема метотрексата.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата, поддерживающая доза метотрексата должна быть снижена до минимально возможной.

После прекращения лечения симптомы могут возобновиться.

Лечение хронического ревматоидного артрита метотрексатом требует длительной терапии.

Режим дозирования при тяжелых формах псориаза и псориатического артрита

Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг один раз в неделю.

При необходимости доза может быть увеличена, но не должна превышать максимальную недельную дозу 30 мг. Ответ на терапию можно ожидать примерно через 2-6 недель. При получении желаемого терапевтического результата поддерживающая доза должна быть снижена до минимально возможной.

Злокачественные опухоли и гемобластозы

Метотрексат входит в состав комбинированной схемы химиотерапевтического лечения. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, принимая во внимание общее состояние и картину крови. Прием внутрь метотрексата проводится низкими дозами и это, как правило, является дополнением к парентеральному введению.

Пациенты с нарушением функции почек

Метотрексат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Дозу следует скорректировать следующим образом:

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от дозы
более 60	100
30-60	50
<30	метотрексат не следует применять

Пациенты с печеночной недостаточностью

Метотрексат следует принимать с особой осторожностью пациентам с текущим тяжелым нарушением функции печени или имеющим такие нарушения в анамнезе, особенно вызванные употреблением алкоголя.

Препарат противопоказан при уровне билирубина >5 мг/дл (85,5 мкмоль/л) (см. Раздел 4.3).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Следует рассмотреть снижение дозы из-за недостатка фолиевой кислоты и ограниченной функции печени и почек. Пожилые пациенты должны быть обследованы на наличие ранних признаков токсичности.

Пациенты с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцит, плеврит)

Поскольку период полувыведения метотрексата у пациентов с патологическим накоплением жидкости в полостях тела (асцит, плеврит) из плазмы увеличивается в 4

раза, в некоторых случаях, может потребоваться снижение дозы метотрексата или его отмена (см. разделы 5.2 и 4.4).

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (вода, без молочных продуктов).

Таблетки принимают внутрь независимо от приема пищи, если назначенная доза метотрексата ≤ 15 мг, в дозе ≥ 15 мг – не менее, чем за 1 час до или через 1,5-2 часа после еды. Сообщалось о задержке всасывания при приеме более высоких доз метотрексата при одновременном приеме пищи, особенно молочных продуктов.

Продолжительность применения назначает лечащий врач.

Терапия тяжелых форм ревматоидного артрита, псориаза и псориатического артрита является долгосрочной.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом ответ на терапию можно ожидать через 4-8 недель. Симптомы могут появиться снова после прекращения лечения

Тяжелые формы псориаза и псориатический артрит

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. В зависимости от клинической ситуации и изменения лабораторных показателей терапию можно продолжить или отменить.

4.3 Противопоказания.

- гиперчувствительность к метотрексату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые, острые или хронические инфекции (например, туберкулез или ВИЧ);
- стоматит, язвы полости рта и желудочно-кишечного тракта;
- заболевания печени вследствие хронического злоупотребления алкоголем или другие хронические заболевания печени (см. раздел 4.2);
- тяжелые нарушения функции печени (см. раздел 4.2);
- тяжелая почечная дисфункция (клиренс креатинина < 30 мл/мин), см. раздел 4.2;
- существующие или предшествующие нарушения гемопоэза (в том числе после химио-или лучевой терапии), такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия;
- иммунодефицит;
- злоупотребление алкоголем;
- ранее существовавшее заболевание крови;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

Пациенты должны быть осведомлены о важности соблюдения режима приема препарата – 1 раз в неделю. Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая летальный исход. Кроме того, они должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении симптомов интоксикации или побочных реакций и о последующем мониторинге симптомов интоксикации (включая лабораторные исследования). Недельная доза выше 20 мг может вызвать значительное увеличение токсичности, в частности супрессию костного мозга.

Токсичность

Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая летальный исход. В частности, сообщалось о смерти пожилых пациентов после случайного ежедневного применения недельной дозы.

Из-за возможности серьезных токсических реакций (которые могут привести к летальному исходу) метотрексат, особенно в умеренных и высоких дозах, следует применять только у пациентов с тяжелым, резистентным к лечению и приводящим к инвалидности заболеванием, которое не отвечает адекватно на другие методы лечения.

Во время лечения метотрексатом следует внимательно наблюдать за пациентами с целью раннего выявления симптомов интоксикации.

Пациентов следует информировать о потенциальных пользе и рисках (включая ранние признаки и симптомы токсичности) терапии метотрексатом. Кроме того, они должны быть проинформированы о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов токсичности и о необходимости мониторинга таких симптомов (включая регулярные лабораторные анализы).

Прекращение применения метотрексата не всегда приводит к полному устранению возникших нежелательных реакций.

Необходим регулярный мониторинг уровня метотрексата в сыворотке.

Метотрексат медленно выводится из патологического скопления жидкостей в полостях тела (так называемом «третьем пространстве»), таких как асцит или плевральный выпот, что приводит к длительному периоду его полувыведения из сыворотки и неожиданной токсичности. Если это возможно, такие скопления жидкости должны быть удалены путем пункции до начала терапии метотрексатом.

Кровь и лимфатическая система

Метотрексат может подавлять кроветворение, вызывая анемию, апластическую анемию, панцитопению, лейкопению, нейтропению и/или тромбоцитопению.

Первыми признаками этих опасных для жизни осложнений могут быть лихорадка, боль в горле, изъязвление слизистой оболочки полости рта, гриппоподобные симптомы, сильная усталость, кровотечения из носа и кровоизлияния в кожу.

При лечении неопластических заболеваний терапию метотрексатом следует продолжать, только если потенциальная польза превосходит риск тяжелой миелосупрессии. Сообщалось о мегалобластной анемии, особенно при длительной терапии у пожилых пациентов.

Метотрексат не следует назначать при наличии язвенной болезни или язвенного колита (см. раздел 4.3).

При состоянии после лечения лекарственными средствами с кумулятивной миелотоксичностью, а также лучевой терапии с включением костного мозга, следует учитывать ограничение костномозгового резерва. Это может привести к повышенной чувствительности костного мозга к терапии метотрексатом с усиленным подавлением гемопоэтической системы. При длительной терапии метотрексатом, при необходимости, может быть выполнена биопсия костного мозга.

Заболевания скелетных мышц, соединительной ткани и костей

Применение метотрексата в сочетании с лучевой терапией может приводить к повышению риска развития некроза мягких тканей или костей.

Временный острый неврологический синдром также наблюдался при терапии высокими дозами метотрексата, в частности, поведенческие отклонения, очаговые сенсомоторные симптомы (включая временную слепоту) и нарушения рефлексов. Точная причина неизвестна.

Случаи серьезных неврологических побочных эффектов, начиная от головной боли и до паралича, комы и инсультоподобных эпизодов, наблюдались преимущественно у детей и подростков, которые получали метотрексат интратекально в сочетании с внутривенным введением цитарабина.

Особая осторожность требуется при одновременном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и метотрексата. Сообщалось о серьезных побочных эффектах, в том числе со смертельным исходом, включая сильное

угнетение функции костного мозга, апластическую анемию и желудочно-кишечную токсичность, особенно после введения высоких доз метотрексата.

Функция печени

Вследствие потенциально гепатотоксического действия метотрексата во время терапии рекомендуется не применять дополнительно гепатотоксические или потенциально гепатотоксические лекарственные препараты и отказаться от употребления алкоголя либо значительно его ограничить.

Метотрексат может вызывать острый гепатит и хроническую, потенциально летальную, гепатотоксичность (фиброз и цирроз печени), как правило, только при длительном применении. Часто наблюдается острое, обычно транзиторное и бессимптомное повышение уровня ферментов печени, которое не имеет прогностического значения для последующего заболевания печени.

Хроническая токсичность обычно возникала после применения препарата в течение длительного периода времени (обычно через 2 года или более) и после общей совокупной дозы не менее 1,5 г. Исследования пациентов с псориазом выявили зависимость в развитии токсичности печени от общей применяемой совокупной дозы, при этом токсичность повышается из-за злоупотребления алкоголем, ожирения, диабета и пожилого возраста. Биопсии печени, проведенные после длительного лечения метотрексатом, часто показывают гистологические изменения. Также часто сообщалось о фиброзе и циррозе печени.

Метотрексат вызывал реактивацию гепатита В или обострение гепатита С, что в некоторых случаях приводило к летальным исходам. Некоторые случаи реактивации гепатита В произошли после прекращения лечения метотрексатом. У пациентов с гепатитами В или С в анамнезе должны выполняться клинические и лабораторные тесты для оценки ранее существовавших заболеваний печени. В результате лечение метотрексатом может оказаться неподходящим для некоторых пациентов.

Следует также соблюдать особую осторожность и при иных неактивных хронических инфекциях, таких как опоясывающий герпес или туберкулез, из-за их возможной активации.

Следует соблюдать особую осторожность при терапии пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом ввиду возможного развития цирроза печени без повышения уровня трансаминаз.

Функция почек

У пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов) терапия метотрексатом должна проводиться с особой осторожностью и в сниженных дозах ввиду замедленной элиминации (см. раздел 4.2). При наличии факторов риска, таких как нарушение функции почек, включая легкое, совместное введение нестероидных противовоспалительных препаратов не рекомендуется.

Терапия метотрексатом может вызвать нарушение функции почек с повышением значений соответствующих лабораторных показателей сыворотки крови (креатинин, мочевины и мочевая кислота) и привести к острой почечной недостаточности с олигурией/анурией. Вероятно, это связано с осаждением метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Состояния, которые приводят к обезвоживанию организма, такие как рвота, диарея, стоматит, могут способствовать развитию токсичности метотрексата из-за повышения его уровня. В этих случаях следует начать поддерживающую терапию и рассмотреть вопрос о прекращении применения метотрексата до исчезновения симптомов.

Желудочно-кишечные расстройства

При возникновении язвенного стоматита или диареи, рвоты с кровью, стула черного цвета или крови в кале терапия должна быть прервана, в противном случае перфорация кишечника может привести к геморрагическому энтериту и смерти.

Нервная система

Хроническая лейкоэнцефалопатия наблюдалась у пациентов, которые получали повторную терапию метотрексатом в высоких дозах с кальция фолином и без предшествующей лучевой терапии на область головы. Также имелись сообщения о случаях лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших метотрексат перорально.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

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

Функция легких

Особая осторожность требуется в случае пациентов с нарушениями функции легких. Осложнения со стороны легких, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой раздражающий кашель, кашель, лихорадка, общее недомогание, боль в груди, одышка, гипоксемия и инфильтраты при рентгенографии грудной клетки или неспецифическая пневмония, возникающая во время терапии метотрексатом, могут быть признаками потенциально опасного повреждения с возможным смертельным исходом. При изучении биопсии легочной ткани отмечались различные нарушения (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или неказеозные гранулемы).

При подозрении на наличие таких осложнений метотрексат немедленно отменяют и выполняют тщательное обследование, в частности для исключения наличия инфекции и опухоли. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, могут возникать в любое время терапии, не всегда являться полностью обратимыми и наблюдаться даже при терапии такими малыми дозами, как 7,5 мг в неделю.

Также сообщалось о легочном альвеолярном кровотечении при применении метотрексата при ревматологических и связанных показаниях. Это также может быть обусловлено васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. Следует учитывать результаты быстрых исследований при подозрении на легочное альвеолярное кровотечение для подтверждения диагноза.

Во время терапии метотрексатом могут возникать оппортунистические инфекции, включая пневмоцистную пневмонию, которая может привести к летальному исходу. Если пациент наблюдает у себя соответствующие симптомы, следует рассмотреть возможность пневмоцистной пневмонии.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Наблюдались случаи тяжелых, иногда летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата.

У пациентов с псориазом возможно обострение заболевания на фоне ультрафиолетового облучения при терапии метотрексатом. Во время терапии метотрексатом существует риск возникновения лучевого дерматита и солнечных ожогов (местная воспалительная реакция в ранее облученной области).

Иммунная система

Риск инфицирования повышается после вакцинации живыми вакцинами на фоне цитостатической терапии. Сообщалось о случаях диссеминированных инфекций вирусом коровьей оспы после вакцинации против ветряной оспы. Цитостатики могут снижать образование антител после вакцинации против гриппа.

Метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и искажать результаты иммунологических анализов (для выявления иммунореактивности). Вакцинация во время терапии метотрексатом может быть неэффективна. В связи с повышенным риском заражения, вакцинация живыми вакцинами не должна проводиться во время

терапии метотрексатом.

Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с активными инфекциями. Метотрексат противопоказан пациентам, которые имеют явные или лабораторно диагностированные признаки иммунодефицита. Следует соблюдать осторожность при применении метотрексата у пациентов, подвергающихся воздействию таких возбудителей, как вирус ветряной оспы или вирус опоясывающего лишая.

Новообразования

У пациентов с быстро растущими опухолями метотрексат, как и другие цитостатические лекарственные средства, может вызывать синдром лизиса опухоли. Проведение соответствующей поддерживающей медикаментозной терапии может предотвратить или облегчить это осложнение.

На фоне терапии малыми дозами метотрексата сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, которые в некоторых случаях разрешались самостоятельно после отмены метотрексата, не требуя применения цитостатиков.

При развитии лимфомы сначала следует прекратить терапию метотрексатом, и только если лимфома не разрешится самостоятельно, начать соответствующую необходимую терапию. В недавнем исследовании не было обнаружено увеличения частоты развития лимфом при лечении метотрексатом.

Фолиевая кислота

Дефицит фолата может увеличить токсичность метотрексата (см. раздел 4.5). Применение фолиевой или фолиновой кислоты может снизить токсичность метотрексата (желудочно-кишечные симптомы, стоматит, алопецию и повышение уровней ферментов печени).

Прежде чем принимать препараты фолиевой кислоты, рекомендуется проверить уровень витамина B12, поскольку прием фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина B12, особенно у пациентов старше 50 лет.

Фертильность

Во время терапии метотрексатом и непосредственно после ее окончания наблюдалось нарушение фертильности за счет воздействия на сперматогенез и оогенез, олигоспермия, менструальные нарушения и аменорея. Эти эффекты, по-видимому, являются обратимыми и исчезают после прекращения терапии.

Тератогенность

Метотрексат эмбриотоксичен, вызывает выкидыши и врожденные пороки развития. Поэтому до начала терапии с пациентами детородного возраста женского и мужского пола необходимо обсудить возможные риски воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 4.6).

Перед применением препарата необходимо исключить беременность.

Женщины детородного возраста во время лечения и в течение 6 месяцев после терапии метотрексатом должны применять надежные методы контрацепции.

Мужчинам во время лечения метотрексатом и в течение не менее 6 месяцев после него рекомендуется избегать зачатия ребенка и применять надежные методы контрацепции. Поскольку лечение метотрексатом может приводить к тяжелым и, возможно, необратимым нарушениям сперматогенеза, до начала терапии мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией по поводу возможности консервации спермы (см. раздел 4.6).

Рекомендуемые обследования и меры безопасности

В процессе терапии необходимо тщательное наблюдение пациента для своевременного выявления симптомов токсичности.

До начала терапии метотрексатом необходимо выполнить:

- развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов,

- определение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), билирубина, сывороточного альбумина,
- анализ показателей функции почек (при необходимости с определением клиренса креатинина),
- серологическое исследование на вирусы гепатитов (А, В, С),
- при необходимости следует исключить туберкулез и сделать рентгенографию органов грудной клетки,
- при подозрении на наличие заболевания легких, а также при наличии исходных референтных показателей целесообразно исследовать функцию внешнего дыхания.

Необходимо регулярно контролировать сывороточные уровни метотрексата, особенно во время и после терапии высокими дозами (см. также раздел 4.9). Так можно значительно снизить токсичность и вероятную летальность на фоне терапии метотрексатом.

В частности, риск развития повышенных уровней метотрексата или замедленного снижения его уровней имеют пациенты с плевральным выпотом, асцитом, непроходимостью желудочно-кишечного тракта, предшествующей терапией цисплатином, дегидратацией, сниженным показателем рН мочи или нарушением функции почек. Такие пациенты должны находиться под тщательным контролем. У некоторых пациентов может наблюдаться замедленное выведение метотрексата даже при отсутствии вышеперечисленных состояний. Таких пациентов важно выявлять в течение первых 48 часов после начала терапии препаратом, поскольку в противном случае токсичность метотрексата может оказаться необратимой.

При терапии метотрексатом в дозах 100 мг/м² и более необходимо проводить терапию прикрытия с применением кальция фолината. Доза кальция фолината подбирается в зависимости от дозы метотрексата и длительности инфузии.

Терапию прикрытия с применением кальция фолината начинают в течение 42-48 часов после проведения терапии метотрексатом, уровни метотрексата контролируют как минимум через 24, 48 и 72 часа и, если требуется, далее с целью определения необходимой продолжительности терапии прикрытия с кальция фолинатом.

Во время терапии (еженедельно – в течение первых 2-ух недель терапии, в течение последующего месяца – 1 раз в 2 недели; затем, в зависимости от количества лейкоцитов и состояния пациента, – минимум 1 раз в месяц в течение последующих 6 месяцев и минимум 1 раз в 3 месяца впоследствии):

При увеличении дозы следует рассмотреть возможность увеличения частоты осмотров, у пожилых пациентов следует контролировать наличие ранних признаков токсичности через короткие промежутки времени.

1. *Осмотр полости рта и зева* на предмет изменений слизистой.

2. *Развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов.* Перед началом комбинированной терапии, включающей метотрексат в высоких дозах, количество лейкоцитов и тромбоцитов должно быть выше минимальных значений, указанных в соответствующем протоколе (лейкоциты от $1 \times 10^9/\text{л}$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$). Лейкопения, тромбоцитопения и снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов, как правило, наблюдаются через 5-13 дней после введения метотрексата (с восстановлением через 14-28 дней). Иногда отмечается двукратное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов: первое происходит через 4-7 дней, второе – через 12-21 день, после чего следует повышение.

3. *Мониторинг активности печеночных ферментов в сыворотке крови.*

На фоне терапии препаратом у 13-20% пациентов наблюдается 2-3-кратное транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, чаще всего, бессимптомное. Обычно это не является причиной для изменения схемы терапии. Тем

не менее, стойкие патологические изменения уровней печеночных ферментов и (или) снижение уровня сывороточного альбумина могут указывать на тяжелую гепатотоксичность. В случае стойкого повышения уровня печеночных ферментов следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата или прерывания терапии. У пациентов с длительно существующими нарушениями функции печени метотрексат следует отменить в любом случае.

Определение уровня ферментов не позволяет достоверно прогнозировать развитие морфологически выявляемой гепатотоксичности, т.е., даже при нормальном уровне трансаминаз может отмечаться фиброз или реже цирроз печени, которые выявляются только гистологически.

Вследствие гепатотоксического действия метотрексата при длительном лечении пациентам с тяжелыми формами псориаза следует проводить биопсию печени (см. «Биопсия печени»)

4. Функциональные почечные пробы и исследования мочи.

Функция почек должна контролироваться с помощью функциональных почечных проб и анализов мочи. На 2 и 3-е сутки терапии метотрексатом, особенно при применении высоких доз, рекомендуется проводить контроль уровня креатинина, мочевины и электролитов с целью выявления нарушений выведения метотрексата на ранних этапах.

При наличии признаков нарушения функции почек (например, выраженные побочные эффекты предшествующей терапии метотрексатом или нарушения оттока мочи) необходимо определить клиренс креатинина. При повышении уровня креатинина дозу препарата следует снизить. Терапия метотрексатом противопоказана при уровне креатинина в сыворотке выше 2 мг/дл и клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин (см. разделы 4.2 и 4.3).

Более частый контроль необходим у пациентов со сниженной функцией почек (например, у пожилых пациентов), а также при совместном применении препаратов, которые влияют на выведение метотрексата, вызывают повреждение почек (например, НПВС) или потенциально могут приводить к нарушению функции кроветворения. Не рекомендуется совместное применение с НПВС у пациентов с факторами риска, такими как почечная недостаточность, включая легкую степень. Условия, приводящие к обезвоживанию, такие как рвота, диарея, стоматит, могут увеличить токсичность метотрексата за счет повышения его концентрации. В этих случаях терапию метотрексатом необходимо приостановить до прекращения симптомов. Повышение уровня препарата важно выявить в течение первых 48 часов после начала терапии, поскольку в противном случае токсичность метотрексата может оказаться необратимой.

5. Функция легких. Особую осторожность следует проявлять у пациентов с нарушенной функцией легких. При воспалении легких требуется быстрое подтверждение диагноза и отмена метотрексата. Легочные осложнения, такие как плеврит, альвеолит или пульмонит с такими симптомами, как сухой кашель, лихорадка, недомогание, боль в груди, диспноэ, гипоксемия, инфильтраты или неспецифическая пневмония во время терапии метотрексатом могут свидетельствовать о потенциально опасных поражениях и требуют прекращения лечения и тщательного обследования (включая рентген грудной клетки).

Сообщалось о случаях острого или хронического интерстициального пневмонита, ассоциированного с эозинофилией крови, который приводил к летальному исходу. Пациенты должны немедленно обратиться к врачу в случае появления стойкого кашля или стойкой одышки. На фоне приема метотрексата может повышаться частота оппортунистических инфекций, включая пневмоцистную пневмонию, которая может быть фатальной. У пациентов с легочными симптомами вероятность пневмоцистной пневмонии должна быть принята во внимание. Кроме того, сообщалось о легочном

альвеолярном кровотечении во время терапии метотрексатом, используемым при ревматологических и других аутоиммунных заболеваниях. Это также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное кровотечение следует немедленно провести обследование для подтверждения диагноза.

У пациентов с легочными симптомами следует прекратить прием метотрексата и провести тщательное обследование (включая рентгенографию грудной клетки) для исключения инфекции и опухолей. При подозрении на заболевание легких, связанное с метотрексатом, следует начать лечение кортикостероидами и не возобновлять лечение метотрексатом.

Легочные симптомы требуют быстрой диагностики и прекращения терапии метотрексатом. Вызванный метотрексатом пневмонит возникает остро, в любое время терапии, не всегда полностью обратим и наблюдается при всех дозах (включая низкие дозы 7,5 мг/неделю).

Биопсия печени. Доказательства необходимости выполнения биопсии печени с целью мониторинга гепатотоксичности у пациентов с ревматологической патологией отсутствуют.

Вследствие гепатотоксического действия метотрексата при длительном лечении пациентам с тяжелыми формами псориаза следует проводить биопсию печени.

Предварительно необходимо оценить степень риска повреждения печени у пациента:

а) пациенты без факторов риска

В соответствии с актуальными данными биопсия печени до достижения кумулятивной дозы 1,0-1,5 г метотрексата не требуется.

б) пациенты с факторами риска, к которым относятся:

- злоупотребление алкоголем в анамнезе,
- стойкое повышение уровня печеночных ферментов,
- заболевание печени в анамнезе, включая хронический гепатит В или С,
- семейный анамнез наследственного заболевания печени,
- сахарный диабет,
- ожирение,
- применение гепатотоксических лекарственных средств или химических веществ в анамнезе.

Таким пациентам биопсия печени рекомендована во время или вскоре после начала терапии метотрексатом. Поскольку небольшой процент пациентов прекращает терапию по различным причинам спустя 2-4 месяца, проведение первой биопсии можно отложить до окончания этой начальной фазы. Ее необходимо провести, если есть основания полагать, что предстоит более долгосрочная терапия.

Повторные биопсии печени рекомендуются после достижения суммарной дозы 1,0-1,5 г.

Биопсия печени не показана:

- у пожилых пациентов,
- у пациентов с острым заболеванием,
- у пациентов с противопоказаниями к биопсии печени (например, нестабильная сердечная деятельность, нарушения параметров коагулограммы),
- у пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Если результат биопсии печени показывает только незначительные гистологические изменения (I, II или IIIa по шкале Roenigk), терапия метотрексатом может быть продолжена при соответствующем контроле пациента.

Применение метотрексата должно быть прекращено у любого пациента, при повторных аномальных результатах функциональных печеночных тестов и отрицательных результатах биопсии печени или при выявлении умеренных или

тяжелых гистологических изменений печени (IIIb или IV по шкале Roenigk). В случае умеренного фиброза или цирроза прием метотрексата должен быть прекращен. При незначительном фиброзе рекомендуется повторная биопсия через 6 месяцев. Менее серьезные изменения, предшествующие началу терапии, такие как жировые изменения или незначительное воспаление воротной вены являются довольно распространенным явлением. Хотя эти небольшие изменения, как правило, не являются причиной, отказа или прекращения терапии метотрексатом, лекарственный препарат следует использовать с осторожностью.

Необходимы дополнительные исследования чтобы определить применимость непрерывных тестов функции печени или определения уровня пропептида коллагена III типа для выявления гепатотоксичности. При этом следует выделять пациентов без факторов риска и с факторами риска, такими как злоупотребление алкоголем в анамнезе, устойчивое повышение уровня печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, включая хронический гепатит В или С, болезни печени у родственников, сахарный диабет, ожирение, воздействие гепатотоксичных препаратов и химических веществ в анамнезе, длительное лечение метотрексатом или суммарная доза препарата 1,5 г и более. При устойчивом повышении уровня ферментов печени следует рассмотреть уменьшение дозы или отмену препарата. Во время терапии метотрексатом, если нет явной необходимости, следует исключить совместный прием гепатотоксичных препаратов и избегать или значительно уменьшить употребление алкоголя (см. раздел 4.5).

В случае постоянного повышения активности печеночных ферментов необходимо снизить дозы или следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Из-за потенциального токсического воздействия на печень во время лечения метотрексатом не следует принимать дополнительные гепатотоксические лекарственные средства, за исключением случаев крайней необходимости, а также следует избегать или уменьшать потребление алкоголя (см. раздел 4.5).

У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные средства (например, лефлуномид), следует проводить более тщательный мониторинг ферментов печени. Это также следует учитывать при одновременном применении гепатотоксических лекарственных средств.

У онкологических пациентов, получавших метотрексат, наблюдалась энцефалопатия/лейкоэнцефалопатия, развитие которой не может быть исключено при терапии метотрексатом по показаниям, не связанным с онкологией.

Могут потребоваться более частые обследования в начале терапии, при изменении дозы препарата, в периоды высокого риска повышения уровней метотрексата (например, при дегидратации, нарушении функции почек, дополнительном применении или увеличении дозы сопутствующих препаратов, таких как НПВП).

Применение у пожилых пациентов

Пожилых пациентов следует часто обследовать на предмет ранних признаков токсичности. Дозу метотрексата следует корректировать в соответствии с функцией печени и почек, которые в пожилом возрасте обычно снижены (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата.

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат содержит азокраситель – FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (E 110), может вызывать аллергические реакции, поэтому он противопоказан к применению у детей.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия.

При применении высоких доз метотрексата в комбинации с потенциально нефротоксическими химиотерапевтическими агентами (например, цисплатином) может усиливаться нефротоксичность.

Применение *оксидов азота* (закиси азота) и анестетиков на основе оксида азота усиливает действие метотрексата на метаболизм фолиевой кислоты и приводит к тяжелой, непредвиденной миелосупрессии и стоматиту. Несмотря на то, что данные эффекты можно предотвратить путем введения кальция фолината, следует избегать одновременного применения оксида азота и метотрексата.

L-аспарагиназа является антагонистом метотрексата при одновременном применении. Исследования на животных показали, что применение *НПВП, салициловой кислоты* снижает канальцевую секрецию метотрексата и соответственно увеличивает его токсические эффекты. Следует соблюдать осторожность при сочетании НПВП с низкими дозами метотрексата. Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включая смерть, неожиданно сильное подавление костного мозга, апластическую анемию и желудочно-кишечную токсичность, при одновременном применении НПВП и, в частности, метотрексата в высоких дозах. При наличии факторов риска, таких как нарушение функции почек, в том числе пограничное, не рекомендуется одновременное применение метотрексата с НПВП.

Комбинированное применения метотрексата и базовой терапии (например, соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин) не изучалось и нельзя исключать увеличение токсического действия метотрексата.

Одновременное применение ингибиторов протонной помпы (омепразола, пантопразола, лансопразола) может привести к замедлению или ингибированию почечной элиминации метотрексата и повышению его уровня в плазме крови с развитием клинических признаков и симптомов токсичности метотрексата. Следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы с высокой дозой метотрексата, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

Регулярное употребление алкоголя или применение гепатотоксичных препаратов (например, азатиоприна, лефлуномида, сульфасалазина, ретиноидов) может увеличивать гепатотоксичность метотрексата. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, которые дополнительно принимают гепатотоксичные препараты. Следует избегать употребления алкоголя во время лечения метотрексатом.

Производные амидопирина, парааминобензойная кислота, барбитураты, доксорубин, оральные контрацептивы, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, тетрациклины, транквилизаторы, сульфонилмочевина, пенициллины, пристиамицин и хлорамфеникол вытесняют метотрексат из связей с альбумином сыворотки крови и, таким образом, повышают его биодоступность (обеспечивая косвенное повышение его дозы). Поэтому одновременное применение метотрексата должно тщательно контролироваться.

Снижение канальцевой секреции и, как следствие, повышение токсичности метотрексата, особенно при низких дозах, могут вызвать следующие препараты: парааминогиппуровая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды и другие слабые органические кислоты. Поэтому одновременное применение метотрексата должно тщательно контролироваться.

Пенициллин и сульфаниламиды в отдельных случаях могут снижать почечный клиренс метотрексата, приводя к повышению его концентрации в сыворотке крови с возможным развитием его гематологической и желудочно-кишечной токсичности.

Ципрофлоксацин снижает канальцевую секрецию в почках. Поэтому пациенты, получающие комбинацию метотрексата с этим лекарственным препаратом, должны

находиться под тщательным наблюдением.

Пероральные антибиотики, в частности тетрациклины, хлорамфеникол и неабсорбирующиеся антибиотики широкого спектра действия, могут снижать кишечную абсорбцию метотрексата или оказывать влияние на его кишечнo-печеночную циркуляцию вследствие ингибирования кишечной флоры или подавления метаболизма бактерий.

При одновременном или предшествующем приеме *препаратов, способных вызывать нежелательные реакции со стороны костного мозга* (например, производных амидопирина, фенитоина, сульфаниламидов, комбинации триметоприма и сульфаметоксазола, хлорамфеникола, пириметамина, цитостатиков), следует учитывать возможность развития выраженных нарушений гемопоэза.

Комбинирование с лекарственными препаратами, вызывающими дефицит фолата в организме (например, сульфаниламидами, комбинацией триметоприма и сульфаметоксазола), может усиливать токсичность метотрексата. Особую осторожность следует соблюдать при использовании метотрексата у пациентов, страдающих дефицитом фолиевой кислоты в организме. С другой стороны, одновременное применение препаратов или витаминов, содержащих фолиновую кислоту, фолиевую кислоту или их производные, влияет на эффективность метотрексата.

Комбинирование метотрексата и сульфасалазина может повышать эффективность первого за счет ингибирования сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты, и, таким образом, может приводить к повышению риска нежелательных реакций, что отмечалось у отдельных пациентов в нескольких исследованиях.

Метотрексат может уменьшить клиренс теофиллина. Поэтому при совместном применении метотрексата и теофиллина необходимо регулярно определять уровень теофиллина в плазме.

Во время терапии метотрексатом следует избегать чрезмерного употребления напитков, содержащих кофеин и теофиллин (кофе, прохладительные напитки, содержащие кофеин, черный чай), так как эффективность метотрексата может быть уменьшена за счет взаимодействия между метотрексатом и метилксантинами на уровне рецепторов аденозина.

Комбинация метотрексата и лефлуномида может увеличить риск панцитопении.

Совместное применение меркаптопурина и метотрексата может увеличить биодоступность меркаптопурина, вероятно, за счет ингибирования его метаболизма. Поэтому при комбинированном применении данных препаратов может потребоваться коррекция их доз.

Сообщалось о подавлении функции костного мозга и снижении уровня фолата *при одновременном введении триамтерена и метотрексата*.

Амиодарон вызывал изъязвление кожи у пациентов, получающих терапию метотрексатом по поводу псориаза.

Сообщалось о раке кожи у некоторых пациентов с псориазом *при совместном применении метотрексата и PUVA-терапии*.

Лучевая терапия при лечении метотрексатом может привести к увеличению риска некроза мягких тканей или костей.

Сопутствующее введение *эритроцитарной массы* и метотрексата требует специального мониторинга пациентов, поскольку может возникать повышенный риск токсичности из-за длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке.

В отдельных случаях совместное применение метотрексата и *кортикостероидов* приводило к диссеминированному герпесу у пациентов с опоясывающим герпесом или постгерпетической невралгией.

Пириметамин или *котримоксазол* в комбинации с метотрексатом могут привести к панцитопении, вероятно, из-за дополнительного ингибирования

дигидрофолатредуктазы этими препаратами и метотрексатом. Регулярное употребление алкоголя и одновременное использование гепатотоксичных лекарственных средств повышает риск развития гепатотоксичности метотрексата. Применение дополнительно гематотоксичных препаратов (например, метамизола) увеличивает вероятность серьезных побочных эффектов метотрексата. Необходимо учитывать фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом, противосудорожными средствами (снижение сывороточных уровней метотрексата) и 5-фторурацилом (увеличение периода полувыведения 5-фторурацила). Следует соблюдать осторожность при совместном применении метотрексата с иммуномодулирующими препаратами, особенно в случае ортопедической хирургии, где риск заражения высок. Необходимо учитывать замедленный клиренс метотрексата при его применении с другими цитостатиками. Ввиду возможного влияния на иммунную систему метотрексат может искажать результаты вакцинаций и соответствующих исследований (т.е. иммунологических тестов, проводимых для оценки иммунной реакции). Следует избегать вакцинации *живыми вакцинами* у пациентов, получавших метотрексат (см. разделы 4.3 и 4.4). Метотрексат может усиливать эффекты кумариновых оральных антикоагулянтов (аценокумарола, варфарина) (удлинение протромбинового времени за счет уменьшения деградации кумариновых производных). Сообщалось, что совместное применение леветирацетама и метотрексата снижает клиренс последнего и приводит к увеличению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсичных уровней. Поэтому уровень концентрации метотрексата и леветирацетама в крови должны тщательно контролироваться у пациентов, получавших лечение одновременно двумя лекарственными средствами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Контрацепция у женщин

Возможность беременности во время терапии метотрексатом должна быть исключена. Во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после прекращения лечения метотрексатом следует использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.4). До начала терапии женщинам детородного возраста необходимо сообщить о риске пороков развития, связанных с метотрексатом. Тест на беременность должен быть выполнен непосредственно перед началом терапии и во время лечения. Тесты на беременность повторяются в соответствии с клиническими потребностями (например, после контрацептивных перерывов). Пациентов с детородным потенциалом следует проконсультировать по вопросам предупреждения и планирования беременности. Пары должны быть полностью проинформированы о серьезных рисках для плода в случае беременности во время терапии метотрексатом.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, накапливается ли метотрексат в сперме. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат является генотоксичным, поэтому риск генотоксического воздействия на сперму не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития или выкидыша при применении отцом метотрексата в небольших дозах (менее 30 мг/неделю). Для более высоких доз нет достаточных данных.

Сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам в качестве меры предосторожности рекомендуется применять надежный метод контрацепции во время лечения, а также в течение как минимум 6 месяцев после прекращения применения метотрексата.

Мужчинам во время терапии и в течение 6 месяцев после прекращения применения метотрексата не следует выступать в качестве донора спермы.

Беременность

Метотрексат по неонкологическим показаниям противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). В случае наступления беременности во время лечения метотрексатом и в период до 6 месяцев после прекращения применения метотрексата необходимо проконсультироваться со специалистами относительно риска негативного влияния на плод и провести ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных было показано, что метотрексат обладает репродуктивной токсичностью, особенно в первом триместре беременности (см. раздел 5.3). Метотрексат тератогенен для человека; сообщалось о случаях самопроизвольных выкидышей и/или о пороках развития в связи с метотрексатом (например, пороки развития черепа, конечностей, сердечно-сосудистой и нервной систем).

Метотрексат обладает тератогенным действием и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных абортов, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

– Спонтанные аборты были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с сообщенной частотой в 22,5 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые принимали другие препараты.

– Тяжелые пороки развития были отмечены в 6,6 % случаев рождения живых детей у женщин, получавших во время беременности метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с частотой около 4 % у пациенток с сопоставимыми заболеваниями, которые получали другие препараты.

Имеется недостаточно данных о воздействии метотрексата во время беременности в дозах выше 30 мг/неделю, однако вероятно более высокая частота спонтанных абортов и врожденных пороков развития. Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

Лактация

Поскольку метотрексат проникает в грудное молоко и может оказывать токсическое воздействие на ребенка, грудное вскармливание запрещено во время лечения (см. раздел 4.3). Если лечение метотрексатом необходимо в период лактации, перед началом терапии грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Метотрексат оказывает влияние на сперматогенез и оогенез и может снизить фертильность. Возможно развитие олигоспермии, нарушения менструального цикла и аменореи. Эти эффекты в большинстве случаев являются обратимыми после прекращения терапии.

Поскольку метотрексат может оказывать генотоксическое влияние, всем планирующим беременность женщинам рекомендуется обратиться в центр генетического консультирования до начала лечения. Мужчинам перед началом лечения следует получить консультацию относительно возможности консервации спермы (см. раздел 4.4).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Поскольку во время применения метотрексата могут возникать нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость и вестибулярное головокружение, в единичных случаях может нарушаться способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами (см. раздел 4.8). В еще большей степени это относится к сочетанию применения препарата с употреблением алкоголя.

4.8 Нежелательные реакции.

Частота и степень тяжести нежелательных реакций зависят от дозы и продолжительности применения препарата. Однако поскольку тяжелые нежелательные реакции могут развиваться даже при использовании препарата в низких дозах, необходимо осуществление регулярного врачебного наблюдения за пациентами через короткие промежутки времени.

Большинство нежелательных реакций обратимы при раннем выявлении. Однако некоторые из серьезных нежелательных реакций, упомянутых ниже, могут привести в очень редких случаях к внезапной смерти.

При развитии нежелательных реакций в зависимости от степени серьезности необходимо снизить дозу препарата или временно прекратить лечение, начав соответствующие корригирующие мероприятия (см. раздел 4.9). Возобновление терапии метотрексатом после этого должно осуществляться с осторожностью, после тщательной оценки ее необходимости и с учетом возможного рецидива проявлений токсичности.

Миелосупрессия и мукозит обычно представляют собой токсичные эффекты, ограничивающие дозу. Их тяжесть зависит от дозы, режима и продолжительности использования метотрексата. Мукозит появляется приблизительно через 3-7 дней после применения метотрексата, лейкопения и тромбопения происходит через 5-13 дней после применения метотрексата. Миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 дней у пациентов с ненарушенными механизмами элиминации.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тромбоцитопения, лейкопения, головная боль, головокружение, кашель, потеря аппетита, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, язвенный стоматит (особенно в первые 24-48 часов после применения метотрексата), увеличение показателей ферментов печени и билирубина, алоpecia, снижение клиренса креатинина, усталость и недомогание.

Язвенный стоматит обычно является первым признаком проявления токсичных эффектов.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии

Часто: опоясывающий герпес;

Нечасто: оппортунистические инфекции (в некоторых случаях могут приводить к летальному исходу);

Редко: сепсис (в некоторых случаях может быть фатальным);

Очень редко: гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, криптококкоз, гистоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция (в том числе пневмония), диссеминированный герпес, нокардиоз, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii**;

Частота неизвестна: пневмония, реактивация гепатита В, осложнение гепатита С.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Нечасто: злокачественные лимфомы*;

Частота неизвестна: рак кожи (см. раздел 4.5).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Очень часто: лейкопения, тромбоцитопения;

Часто: анемия, панцитопения, миелосупрессия, агранулоцитоз;

Редко: мегалобластная анемия;

Очень редко: апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия (частично обратимая), лимфоопролиферативные заболевания (частично обратимы)^a.

^a сообщалось об отдельных случаях лимфомы/лимфопролиферативных заболеваний, которые в некоторых случаях проходили после прекращения терапии.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, иммуносупрессия;

Очень редко: гипогаммаглобулинемия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: сахарный диабет.

Психические нарушения

Нечасто: депрессия;

Редко: изменение настроения, транзиторные нарушения восприятия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, головокружение;

Часто: сонливость, парестезия;

Нечасто: гемипарез, спутанность сознания;

Редко: парез, расстройства речи, включая дизартрию и афазия, лейкоэнцефалопатия;

Очень редко: миастения и боль в конечностях, парестезия/гипоэстезия, изменение вкуса (металлический привкус), острый асептический менингит, менингизм (паралич, рвота), синдром поражения черепных нервов;

Частота неизвестна: судороги, нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, увеличение давления спинномозговой жидкости.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит;

Редко: нарушения зрения (иногда тяжелые), тяжелый тромбоз вены сетчатки;

Очень редко: периорбитальный отек, блефарит, слезотечение, светобоязнь, временная слепота, потеря зрения.

Частота неизвестна: ретинопатия.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: перикардит, экссудативный перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: васкулит, аллергический васкулит;

Редко: гипотензия, тромбоз эмболия (включая артериальный и церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Очень часто: кашель;

Часто: легочные осложнения вследствие интерстициального альвеолита/пневмонита и связанный с ними летальный исход (независимо от дозы и продолжительности лечения метотрексатом);

Нечасто: легочный фиброз, плевральный выпот;

Редко: фарингит, остановка дыхания, легочная эмболия;

Очень редко: хроническая интерстициальная болезнь легких, астматическая реакция с кашлем, одышка и патологические осложнения при функциональном дыхательном тесте;

Частота неизвестна: боль в груди, гипоксия, альвеолярное кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения*

Очень часто: потеря аппетита, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после приема метотрексата), тошнота, рвота, боли в животе, язвенный стоматит (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата);

Нечасто: желудочно-кишечные язвы и кровотечения, панкреатит;

Редко: энтерит, гингивит, мелена;

Очень редко: гематемезис;

Частота неизвестна: неинфекционный перитонит, токсический мегаколон,

прободение кишечника, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Очень часто: повышение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза и билирубин);

Нечасто: гепатотоксичность, жировая дегенерация печени, хронический фиброз и цирроз, снижение альбумина в сыворотке крови;

Редко: острый гепатит;

Очень редко: острый некроз печени, острая печеночная дистрофия, печеночная недостаточность.

(см. также информацию о биопсии печени в разделе 4.4)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Очень часто: алопеция;

Часто: экзантема, эритема, зуд, фотосенсибилизация, изъязвления;

Нечасто: тяжелые токсические реакции – герпетические высыпания кожи, синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)*, крапивница, гиперпигментация, образование узелков, болезненные эрозии псориазных бляшек, нарушение заживления ран;

Редко: акне, петехии, экхимозы, мультиформная эритема, эритематозная сыпь, гиперпигментация ногтей, онихолизис;

Очень редко: фурункулез, телеангиэктазии, острая паронихия;

Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), дерматит, шелушение кожи/экссфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия, остеопороз;

Редко: стресс-перелом;

Частота неизвестна: остеонекроз, остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Очень часто: снижение клиренса креатинина;

Нечасто: нефропатия, почечная недостаточность, язвенный цистит (возможно с гематурией), расстройства мочеиспускания, дизурия, олигурия, анурия;

Редко: гиперурикемия, повышенная концентрация мочевины и креатинина в сыворотке, азотемия;

Очень редко: гематурия, протеинурия.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

Нечасто: пороки развития плода;

Редко: аборт;

Очень редко: гибель плода.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: воспаление и изъязвление слизистой влагалища;

Редко: преходящая олигоспермия, временные нарушения менструального цикла;

Очень редко: нарушение оогенеза/сперматогенеза*, бесплодие*, нарушение менструального цикла, потеря либидо, импотенция, вагинальные выделения, гинекомастия;

Частота неизвестна: урогенитальная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: усталость, недомогание;

Нечасто: пирексия,

Частота неизвестна: боль в груди, озноб, отек.

*информацию о серьезных нежелательных реакциях см. в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка.

Симптомы

Было показано, что случаи передозировки обычно происходили после перорального применения метотрексата, также внутримышечного и внутривенного применения. Сообщалось о случаях передозировки, иногда со смертельным исходом. В данном случае недельная доза препарата ошибочно принималась как ежедневная суточная. Общими симптомами в этих случаях были гематологические реакции и нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Симптомы включали лейкопению, тромбоцитопению, анемию, панцитопению, нейтропению, миелосупрессию, воспаление слизистых оболочек (мукозит), стоматит, язвы слизистой ротовой полости, тошноту, рвоту, язвы и кровотечения в ЖКТ. В некоторых случаях признаки интоксикации отсутствовали. Существуют сообщения о смертельных случаях передозировки в результате сепсиса, септического шока, почечной недостаточности и апластической анемии.

Терапевтические меры в случае передозировки

Для нейтрализации нежелательных токсических эффектов используется кальция фолинат.

Для купирования симптомов интоксикации, возникшей при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза $<100 \text{ мг/м}^2$) и вызванной недостатком тетрагидрофолиевой кислоты, или в случае снижения числа лейкоцитов на фоне применения низких доз метотрексата необходимо безотлагательно ввести 6-12 мг кальция фолината внутривенно или внутримышечно, а затем еще несколько раз (по крайней мере четыре раза) ту же дозу с 3-6-часовым интервалом.

Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо отслеживать уровень метотрексата в сыворотке.

В случае тяжелой передозировки могут потребоваться гидратация и ощелачивание мочи во избежание осаждения метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах.

Если интоксикация вызвана значительно замедленным выведением (уровни метотрексата в сыворотке!), как например, в результате острой почечной недостаточности, можно рассмотреть проведение гемодиализа и/или гемоперфузии. Эффективный клиренс метотрексата может быть достигнут путем гемодиализа с использованием высокой скорости потока диализата. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не продемонстрировали эффекта в улучшении элиминации метотрексата.

Применение в ревматологии и дерматологии

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартритными формами ювенильного идиопатического артрита, псориатическим артритом или обыкновенным псориазом введение фолиевой или фолиниевой кислот может снижать токсичность метотрексата (симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, воспаления слизистой полости рта, алопеции и повышения активности печеночных ферментов). Перед использованием препаратов фолиевой кислоты рекомендуется оценить концентрацию витамина В12, поскольку введение фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина В12, особенно у взрослых пациентов в возрасте старше 50 лет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты.
Антиметаболиты. Аналоги фолиевой кислоты.

Код АТС: L01BA01.

Механизм действия

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты и относится к группе цитостатических антиметаболитов. Ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточную регенерацию. Особо чувствительны к действию метотрексата ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, клетки эпителия слизистых оболочек полости рта, ЖКТ и мочевого пузыря, эмбриональные клетки.

Клетки злокачественной опухоли обычно обладают большей пролиферативной активностью, чем клетки нормальной ткани, поэтому метотрексат может оказывать значительное влияние на их рост без нанесения необратимого ущерба нормальной ткани. Наряду с противоопухолевым обладает иммуносупрессивным действием.

Разница в пролиферативной активности клеток является отправной точкой для использования метотрексата при тяжелом, генерализованном, устойчивом к терапии псориазе и псориатическом артрите.

5.2 Фармакокинетические свойства.

Всасывание

После приема внутрь метотрексат всасывается из желудочно-кишечного тракта. При низких дозах (от 7,5 мг/м² до 80 мг/м²) средняя биодоступность метотрексата составляет около 70 %, однако возможны значительные внутри- и межиндивидуальные колебания (25-100 %). Максимальные концентрации в сыворотке крови достигаются в течение 1-2 часов.

Около 50% метотрексата связывается с белками плазмы. После распределения в тканях, находится в высоких концентрациях, в основном, в печени, почках и селезенке в форме полиглутаматов, которые могут удерживаться в тканях в течение недель или месяцев.

Распределение

Самые высокие концентрации метотрексата обнаруживаются в почках, желчном пузыре, селезенке, печени, коже, толстом и тонком кишечнике. При наличии так называемого «третьего пространства» (плевральный выпот и асцит), метотрексат способен медленно проникать в него, а затем снова высвобождаться (**что может привести к увеличению токсичности!**).

При пероральном или парентеральном введении в терапевтических дозах практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Высокие концентрации в спинномозговой жидкости достигаются только после интратекального введения или при терапии в максимальных дозах.

При использовании в низких дозах метотрексат проникает в спинномозговую жидкость в минимальных количествах, однако при высоких дозах (300 мг/кг массы тела) концентрация метотрексата в ликворе составляет 4-7 мкг/мл. Средний терминальный период полувыведения метотрексата составляет 6-7 часов и характеризуется значительной вариабельностью (3-17 часов). Возможно удлинение периода полувыведения в 4 раза относительно обычных значений у пациентов, имеющих выпоты в «третье пространство» (плевральный выпот, асцит).

Биотрансформация

При низкой дозировке метотрексат, как правило, не подвергается значительному метаболизму. При применении метотрексата в высоких дозах в основном он метаболизируется в 7-гидроксиметотрексат (в печени) и полиглутаматы (внутриклеточно), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз. Метаболиты полиглутамата являются ингибиторами дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтетазы.

Небольшие количества полиглутаматов метотрексата могут оставаться в тканях в течение длительных периодов в зависимости от типа клеток, тканей и природы опухоли.

При применении в обычных дозах незначительно метаболизируется до 7-гидроксиметотрексата; при введении метотрексата в высоких дозах аккумуляция 7-гидроксиметотрексата может быть значительной. Растворимость 7-гидроксиметотрексата в воде в 3-5 раз ниже, чем у исходного соединения.

При назначении метотрексата в низких дозах (менее 30 мг/м²) конечный период полувыведения составляет 3-10 часов, при использовании в высоких дозах – 8-15 часов.

Элиминация

Метотрексат выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Элиминация зависит от дозы и способа введения. После внутривенного введения 80-90% от введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 часов. С желчью выводится до 10% от введенной дозы. Метотрексат подвергается энтерогепатической циркуляции, поэтому с калом выделяется до 10% от введенной дозы.

После внутривенной инъекции элиминация метотрексата начинается в течение нескольких минут после распределения, период полувыведения в начальной фазе составляет 2-3 часа, конечный период полувыведения – 12-24 часа.

При нарушении функции почек ожидается замедление выведения с возможностью развития серьезных нежелательных реакций. Обнаружена хорошая корреляция между клиренсом метотрексата и клиренсом эндогенного креатинина. Общий клиренс метотрексата составляет в среднем 12 л/ч, но он сильно варьируется и обычно снижается при применении метотрексата в высоких дозах.

Ограничения экскреции, связанные с нарушением функции печени, в настоящее время не известны.

У крыс и обезьян метотрексат проникает через плацентарный барьер.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Хроническая токсичность

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

Мутагенный и канцерогенный потенциал

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

Репродуктивная токсичность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ.

Лактозы моногидрат

Повидон К-25

Кальция стеарат

Картофельный крахмал

Оболочка: Опадрай желтый или Опадрай оранжевый*.

**Состав Опадрай желтого:* поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол/полиэтиленгликоль, хинолиновый желтый алюминиевый лак, FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (E 110), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый.

**Состав Опадрай оранжевого:* поливиниловый спирт, частично гидролизованный, макрогол/полиэтиленгликоль, FD&C желтый № 6/солнечный закат желтый FCF алюминиевый лак (E 110), тальк, титана диоксид, железа оксид желтый, FD&C голубой № 2/индигокармин алюминиевый лак.

6.2 Несовместимость.

Не применимо.

6.3 Срок годности.

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Две контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Специальные требования отсутствуют.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 29 апреля 2008 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА



Условия отпуска:

По рецепту врача.

Общая характеристика лекарственного препарата Метотрексат доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.