



**1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка**

**1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке**

**1.3.1.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, составленный в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕТОТРЕКСАТ, 10 мг/мл, раствор для инъекций.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метотрексат.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 10 мг метотрексата.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 50 мг метотрексата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный желтый раствор.

Раствор имеет pH от 7,0 до 9,0.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### **ВНИМАНИЕ:**

- МЕТОТРЕКСАТ ДОЛЖЕН ПРИМЕНЯТЬСЯ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПСОРИАЗА ИЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.
- ИЗВЕСТНЫ СЛУЧАИ ФАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПСОРИАЗА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.
- С МОМЕНТА СТАРТА ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ НАХОДИТЬСЯ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗМОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТОКСИЧНОСТИ СО СТОРОНЫ КОСТНОГО МОЗГА, ПЕЧЕНИ, ЛЕГКИХ И ПОЧЕК.
- ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПРОИНФОРМИРОВАНЫ ВРАЧОМ О РИСКАХ И НЕОБХОДИМОСТИ ПОСТОЯННОГО НАБЛЮДЕНИЯ.
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В ВЫСОКОДОЗНЫХ РЕЖИМАХ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ. ПРЕИМУЩЕСТВО ВЫСОКОДОЗНЫХ РЕЖИМОВ ПРИ ДРУГИХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕ УСТАНОВЛЕНО.
- Сообщалось, что метотрексат может вызывать гибель плода и/или врожденные аномалии. Следовательно, применение метотрексата у фертильных женщин не рекомендуется, если нет четких медицинских свидетельств того, что польза от лечения превосходит рассматриваемые риски. Беременным женщинам с псориазом или ревматоидным артритом не следует применять метотрексат (см. разделы 4.3, 4.6).
- Элиминация метотрексата снижается у пациентов с нарушениями функции почек, асцитом или плевральным выпотом. Такие пациенты требуют особенно тщательного наблюдения для выявления токсичности и коррекции дозы / прекращения терапии метотрексатом (см. разделы 4.2, 4.4).

- Неожиданно тяжелая (иногда фатальная) супрессия костного мозга, апластическая анемия и токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта возможны при одновременном применении метотрексата (обычно в высоких дозах) и некоторых НПВП (см. раздел 4.4).
- Метотрексат вызывает гепатотоксичность, фиброз и цирроз печени, но, 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. При длительном применении метотрексата биопсия показывает гистологические изменения в печени; сообщалось о фиброзе и циррозе, в то время как у пациентов с псориазом симптомы или нарушения функции печени могут отсутствовать. По этой причине обычно рекомендуется биопсия печени пациентам с псориазом, которые находятся на длительном лечении. Постоянные нарушения функции печени могут предшествовать появлению фиброза или цирроза печени у пациентов с ревматоидным артритом (см. раздел 4.4).
- Изменения в легких, вызванные метотрексатом, включая острый или хронический интерстициальный пневмонит, являются потенциально опасными и не всегда обратимыми поражениями, которые могут возникать остро в любое время терапии метотрексатом, в том числе при низком уровне доз. Развитие легочных симптомов (особенно сухого, непродуктивного кашля) может потребовать прерывания лечения и проведения тщательного обследования (см. раздел 4.4).
- Диарея и язвенный стоматит требуют прерывания терапии вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника, которые могут привести к гибели пациента (см. раздел 4.4).
- Как и другие цитотоксические препараты, метотрексат может вызывать «синдром лизиса опухоли» у пациентов (см. раздел 4.8). Соответствующие фармакотерапевтические меры могут предотвратить или облегчить это осложнение.
- Сообщалось о тяжелых, иногда смертельных кожных реакциях после однократного или многократного применения метотрексата. Реакции развивались в течение нескольких дней после перорального, внутримышечного, внутривенного или интратекального применения метотрексата и требовали прекращения терапии (см. раздел 4.4).
- Потенциально смертельные оппортунистические инфекции, особенно пневмоцистная пневмония, могут возникать при лечении метотрексатом (см. раздел 4.8).
- Применение метотрексата одновременно с лучевой терапией может увеличить риск некроза мягких тканей и остеонекроза (см. раздел 4.5).

#### 4.1 Показания к применению

Препарат Метотрексат, раствор для инъекций 10 мг/мл, применяется у взрослых, подростков и детей от 3 лет. Для детей от 3 мес до 3 лет – применяется только интратекально (см. раздел 4.2б).

##### Онкологические заболевания

**Показания к применению препарата Метотрексат в минимальных (<100 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и средневысоких (100-1000 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела) дозах:**

*трофобластические опухоли (пузырный занос, хориокарцинома)*

как монотерапия у пациентов с благоприятным прогнозом («низкий риск»),

в комбинации с другими цитостатическими препаратами у пациентов с неблагоприятным прогнозом («высокий риск»);

*рак молочной железы:* в сочетании с другими цитостатическими препаратами для адьювантной терапии после резекции опухоли или мастэктомии, а также

паллиативная терапия на поздней стадии;  
*карциномы в области головы и шеи*: паллиативная монотерапия метастатической стадии или рецидива;  
*неходжкинские лимфомы*: лечение неходжкинских лимфом среднего или высокого уровня в сочетании с другими цитостатическими препаратами;  
*острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)*: в составе комплексных протоколов лечения в сочетании с другими цитостатическими препаратами для индукции ремиссии, поддержания ремиссии, а также для профилактики и лечения лейкозного менингита.

**Показания к применению препарата Метотрексат в высоких дозах (>1000 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела):**

*неходжкинские лимфомы*: локализованные преимущественно в центральной нервной системе до лучевой терапии;  
*острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)*;  
*профилактика и лечение лейкозного менингита.*

**Другие показания**

*активный ревматоидный артрит у взрослых*;  
*полиартритные формы тяжелого, активного ювенильного идиопатического ревматоидного артрита (ЮРА)* при неадекватном терапевтическом ответе на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);  
*тяжелый, рефрактерный, инвалидизирующий псориаз*, для контроля которого недостаточно других терапевтических методов воздействия, таких как фототерапия, PUVA-терапия и ретиноиды;  
*тяжелый псориатический артрит у взрослых.*

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

Препарат Метотрексат должен назначаться только специалистами, имеющими опыт его применения и знакомыми с особенностями его действия.

**Режим дозирования при онкологических заболеваниях**

*При применении метотрексата для лечения онкологических заболеваний дозу следует тщательно корректировать в зависимости от площади поверхности тела. Неправильное дозирование метотрексата может привести к серьезным нежелательным реакциям, вплоть до летального исхода. Медицинский персонал и пациенты должны быть полностью проинформированы о нежелательных реакциях.*

Доза метотрексата в составе полихимиотерапии при злокачественных опухолях или гемобластозах зависит от показаний и назначается индивидуально с учетом общего состояния и результатов анализа крови. Применение низких доз (разовая доза менее 100 мг/м<sup>2</sup>), средневысоких доз (разовая доза 100 мг/м<sup>2</sup> - 1000 мг/м<sup>2</sup>) и высоких доз (разовая доза более 1000 мг/м<sup>2</sup>) зависит от конкретного режима. Необходимый протокол терапии определяет лечащий врач. Поэтому следующая информация о дозировании является лишь общим руководством.

*Обычная терапия метотрексатом*; без применения кальция фолината:

- 15-20 мг/м<sup>2</sup> (в/в) – 2 раза в неделю;
- 30-50 мг/м<sup>2</sup> (в/в) – 1 раз в неделю;
- 15 мг/м<sup>2</sup>/день (в/в, в/м) – 5 дней.

Лечение повторяют через 2-3 недели.

*Средние дозы метотрексата:*

- 50-150 мг/м<sup>2</sup> (в/в инъекция) без применения кальция фолината. Повторно через 2-3 недели;
- 240 мг/м<sup>2</sup> (в/в инфузия в течение 24 ч) с применением кальция фолината. Повторно через 4-7 дней;

– 0,5-1,0 г/м<sup>2</sup> (в/в инфузия в течение 36-42 ч) с применением кальция фолината.  
Повторно через 2-3 недели.

*Терапия высокими дозами метотрексата*; требуется применение кальция фолината:

– 1-12 г/м<sup>2</sup> (в/в инфузия в течение 1-6 ч). Повторно через 1-3 недели.

#### **а) системное (внутривенное и внутримышечное) применение метотрексата**

**Терапия низкими (однократная доза ниже 100 мг/м<sup>2</sup>) и средними (однократная доза от 100 мг/м<sup>2</sup> до 1000 мг/м<sup>2</sup>) дозами**

***Злокачественные опухоли трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома):***

*пациенты с благоприятным прогнозом («низкий риск»):* в качестве монотерапии в дозе 0,4 мг/кг массы тела в/м в дни с 1 по 5, повторение после 7-дневного перерыва или 0,25-1 мг/кг массы тела в/м в 1, 3, 5 и 7 дни, повторение после 7-дневного перерыва; кальция фолинат через 24 часа после каждого введения метотрексата;

*пациенты с неблагоприятным прогнозом («высокий риск»):* 300 мг/м<sup>2</sup> в/в в составе комбинированной терапии.

***Рак молочной железы:*** 40 мг/м<sup>2</sup> метотрексата в/в в дни 1 и 8 в сочетании с циклофосфамидом и фторурацилом аналогично протоколу CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил).

***Карциномы в области головы и шеи:*** 40-60 мг/м<sup>2</sup> метотрексата в/в 1 раз в неделю в качестве монотерапии.

***Неходжкинская лимфома:*** в составе комбинированной терапии разовые дозы метотрексата 120 мг/м<sup>2</sup>.

***Острый лимфобластный лейкоз:*** для поддержания ремиссии в составе протоколов комплексной терапии разовые дозы метотрексата составляют от 20 до 40 мг/м<sup>2</sup>.

**Терапия высокими дозами метотрексата (разовая доза более 1000 мг/м<sup>2</sup>)**

***Неходжкинские лимфомы, локализованные преимущественно в ЦНС:*** для терапии лимфомы, локализованной преимущественно в ЦНС, невозможно указать единый режим терапии и режим дозирования. Исследования показали, что разовые дозы от 1500 мг/м<sup>2</sup> до 4000 мг/м<sup>2</sup> метотрексата в/в в течение нескольких циклов, в качестве монотерапии или в комбинации с лучевой терапией и/или с интратекально введенным метотрексатом или другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, были эффективными. За подробной информацией следует обратиться к специализированной литературе.

При лечении неходжкинских лимфом, локализованных преимущественно в ЦНС, у пациентов с иммуносупрессией, например, вследствие ВИЧ-инфекции, за информацией следует обратиться к специализированной литературе.

***Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ):***

*ОЛЛ у взрослых* – разовая доза метотрексата 1500 мг/м<sup>2</sup> в составе комбинированных схем терапии;

*ОЛЛ у детей и подростков* – обычные разовые дозы находятся в диапазоне от 1000 мг/м<sup>2</sup> до 5000 мг/м<sup>2</sup> в составе комбинированных схем терапии.

#### **б) интратекальное применение метотрексата**

Интратекальное применение метотрексата показано для профилактики и лечения менингеальной лейкемии или для лечения первичных церебральных лимфом.

При интратекальном применении метотрексат следует дозировать в соответствии с возрастом, поскольку объем ликвора более тесно коррелирует с объемом мозга, зависящим от возраста, чем с площадью поверхности тела или массой тела:

- дети ≥ 3 месяца: 3 мг метотрексата интратекально,
- дети в возрасте от 4 до 11 месяцев: 6 мг метотрексата интратекально,
- дети в возрасте 1 года: 8 мг метотрексата интратекально,

- дети в возрасте 2 лет: 10 мг метотрексата интратекально,
- дети в возрасте от 3 до 8 лет: 12 мг метотрексата интратекально,
- пациенты старше 8 лет: от 12 мг до максимум 15 мг метотрексата интратекально.

Сроки, частоту и продолжительность применения интратекальных инъекций метотрексата определяется лечащим врачом с учетом протоколов лечения и индивидуальной реакции на терапию.

**Внимание:** препараты метотрексата и/или их растворы, в состав которых входят консерванты, не должны применяться интратекально или в больших дозах!

### **Режим дозирования при аутоиммунных заболеваниях**

*Для лечения ревматических и дерматологических заболеваний метотрексат должен применяться только один раз в неделю и этот день должен быть определен как «день инъекции».*  
*Ошибки могут привести к серьезным нежелательным реакциям, включая смерть.*

Назначение метотрексата осуществляется специалистами, имеющими опыт применения препарата и знакомыми с особенностями его действия. Метотрексат должен применяться только один раз в неделю. Конкретный день недели должен быть установлен как так называемый «день инъекции».

Введение осуществляется на регулярной основе медицинским работником.

#### **Ревматоидный артрит:**

*Взрослые:* для выявления возможных нежелательных реакций за неделю до начала терапии рекомендуется парентеральное введение тестовой дозы. Начальная доза составляет 7,5 мг метотрексата, вводимого п/к или в/м или в/в один раз в неделю. В зависимости от индивидуальной активности заболевания и переносимости пациентом доза метотрексата может постепенно быть увеличена на 2,5 мг в неделю. Недельная доза не должна превышать 25 мг. Вместе с тем доза более 20 мг/нед может вызвать значительное увеличение токсичности, особенно при угнетении костного мозга.

Ответ на терапию можно ожидать примерно через 4-8 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозу постепенно снижают до минимально возможной эффективной поддерживающей дозы.

*Дети и подростки:* рекомендуемая доза составляет 10-15 мг/м<sup>2</sup> в неделю. В резистентных к лечению случаях недельная доза может составлять до 20 мг/м<sup>2</sup>. Если принято решение об увеличении дозы метотрексата, должна быть увеличена кратность осмотров врачом-специалистом с контролем гематологических, печеночных, почечных параметров и легочной функции.

Вследствие ограниченности данных, полученных в контролируемых клинических исследованиях по безопасности и эффективности терапии детей и подростков с ЮРА путем парентерального введения метотрексата, данный путь введения следует использовать после оценки возможной пользы такой терапии.

Пациентов с ЮРА следует направлять в ревматологический центр, который специализируется на лечении детей / подростков.

Применение у детей в возрасте младше 3 лет не рекомендуется при данной патологии из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности (см. раздел 4.4).

#### **Псориаз и псориатический артрит**

*Дозирование у пациентов с тяжелыми формами псориаза:* рекомендуется парентеральное введение пробной дозы 5-10 мг за неделю до начала терапии. Рекомендуемая начальная доза метотрексата составляет 7,5 мг, которая вводится п/к или в/м или в/в 1 раз в неделю. Доза может быть постепенно увеличена. Максимальная недельная доза не должна превышать 25 мг метотрексата. Доза выше 20 мг в неделю может оказать токсическое влияние, в первую очередь – миелосупрессию.

Ответ на терапию обычно можно ожидать примерно через 2-6 недель. После достижения желаемого терапевтического результата дозу постепенно снижают до минимальной эффективной поддерживающей дозы.

В некоторых исключительных случаях может быть клинически обоснована более высокая доза, но она не должна превышать максимальную недельную дозу метотрексата 30 мг, в противном случае заметно возрастает токсичность.

### Особые группы пациентов

#### ***Пациенты с нарушением функции почек***

Метотрексат в значительной степени выводится почками и поэтому применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью следует с осторожностью (см. разделы 4.3 и 4.4). Может потребоваться корректировка дозы для предотвращения накопления метотрексата. Следующие дозы используются у пациентов с нарушением функции почек. Может потребоваться дальнейшая коррекция дозы из-за большой межсубъектной изменчивости фармакокинетики.

Таблица 1а: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата <100 мг/м<sup>2</sup>

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
≥60	100
30-59	50
<30	метотрексат не следует вводить

Таблица 1б: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата >100 мг/м<sup>2</sup>

Клиренс креатинина (мл/мин)	% от вводимой дозы
>80	100
~80	75
~60	63
<60	метотрексат не следует вводить

#### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Метотрексат следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или имеющими такие нарушения в анамнезе, особенно вызванными употреблением алкоголя.

Препарат противопоказан при уровне билирубина в крови > 85,5 мкмоль/л (см. раздел 4.3).

#### ***Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)***

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

#### ***Дети (от 3 лет и старше) и подростки***

При применении метотрексата у детей и подростков необходимо соблюдать осторожность и следовать соответствующим протоколам лечения. У педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после введения метотрексата в дозе 1 г/м<sup>2</sup> отмечалась тяжелая нейротоксичность (поражение нервной системы), которая проявлялась в виде генерализованных или фокальных приступов эпилепсии. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдались лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

#### ***Пациенты с патологическим скоплением жидкости (плевральный выпот, асцит)***

У таких пациентов период полувыведения метотрексата увеличен, что может потребовать снижения дозы (в некоторых случаях в 4 раза) или его отмены

(см. разделы 5.2 и 4.4).

### **Способ применения**

Метотрексат, 10 мг/мл, раствор для инъекций, применяется только парентерально: подкожно, внутримышечно, внутривенно (болюсная инъекция, инфузия), внутриаартериально, интратекально и внутрижелудочно.

У взрослых внутривенное введение должно выполняться в виде болюсной инъекции.

### Продолжительность применения

Общая продолжительность терапии определяется врачом.

Лечение метотрексатом ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, тяжелого вульгарного псориаза и псориатического артрита представляет собой длительный процесс.

### Ревматоидный артрит

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

### Тяжелые формы вульгарного псориаза и псориатического артрита

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

### Предупреждение

При переходе от приема внутрь к парентеральному введению из-за изменения биодоступности метотрексата может потребоваться снижение дозы препарата.

Применение фолиевой кислоты рекомендуется согласно клиническим протоколам.

При лечении метотрексатом рекомендуется исследование его уровня в сыворотке крови. Введение метотрексата в разовой дозе от 100 мг/м<sup>2</sup> должно сопровождаться введением кальция фолината.

Для интратекального введения препарат Метотрексат разбавляют до концентрации 1 мг/мл в соответствующей стерильной среде без консервантов, такой как 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций.

В случае интратекального применения максимальная концентрация метотрексата не должна превышать 5 мг/мл.

Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на наличие механических примесей. Только прозрачный раствор пригоден к применению.

Необходимые меры предосторожности приведены в разделе 6.6.

## **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);
- значительные нарушения функции печени (см. раздел 4.2);
- тяжелая почечная дисфункция (клиренс креатинина <30 мл/мин) для доз метотрексата <100 мг/м<sup>2</sup>, тяжелая и умеренная дисфункция почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) для доз метотрексата >100 мг/м<sup>2</sup> (см. разделы 4.2 и 4.4);
- патологические изменения в крови (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, тяжелая анемия);
- клинические и лабораторные признаки иммунодефицита;
- злоупотребление алкоголем;
- ранее существовавшее заболевание крови;

- период кормления грудью (см. раздел 4.6);
- беременность, если нет жизненно важных показаний (см. раздел 4.6);
- одновременная вакцинация живыми вакцинами.

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Терапия метотрексатом должна проводиться исключительно врачом, имеющим опыт в лечении опухолей и имеющим достаточный опыт применения метотрексата.

##### Токсичность

Пациенты с ревматологическими или дерматологическими заболеваниями должны быть четко информированы о том, что препарат вводится только один раз в неделю, а не каждый день. Неправильное применение метотрексата может привести к серьезным, в том числе фатальным, нежелательным реакциям. Медицинские работники и пациенты должны быть проинструктированы на этот счет. В частности, сообщалось о случаях летальных исходов у пациентов пожилого возраста с ревматологическими или дерматологическими заболеваниями после случайного ежедневного введения еженедельной дозы.

Во время лечения метотрексатом следует внимательно наблюдать за пациентами из-за возможности серьезных токсических реакций (которые могут привести к летальному исходу) с целью раннего выявления симптомов интоксикации.

Пациентов следует проинформировать 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.

Лечение метотрексатом требует определения уровня метотрексата в сыворотке крови.

##### Дозирование при псориазе и псориатическом артрите

Пациент должен быть осведомлен о необходимости еженедельного применения препарата. Случайное ежедневное применение приводит к смертельной токсичности.

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.

##### Кровеносная 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 пациентов пожилого возраста.

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

Следует учитывать нарушение функции костного мозга после лечения лекарственными препаратами с кумулятивной миелотоксичностью, а также лучевой терапии, включая костный мозг. 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.

В случае острого лимфобластного лейкоза метотрексат может вызывать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки вследствие разрушения лейкемических клеток).

#### 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 после длительного применения. Может наблюдаться резкое повышение уровня печеночных ферментов, признаки которого обычно являются преходящими и бессимптомными и не являются предвестником последующего заболевания печени.

Хроническая токсичность как правило возникает после длительного применения (обычно 2 года и более) и после применения суммарной дозы не менее 1,5 г. В исследованиях у пациентов с псориазом гепатотоксичность зависела от общей кумулятивной дозы и усиливалась при злоупотреблении алкоголем, ожирении, сахарном диабете и у пациентов пожилого возраста. Биопсия печени, взятая после длительного применения, показала гистологические изменения, включая фиброз и цирроз печени.

Метотрексат вызывал реактивацию инфекции гепатита В или обострение инфекции гепатита С, что в некоторых случаях приводило к летальному исходу. Некоторые случаи реактивации гепатита В произошли после прекращения применения метотрексата. 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 периодического повышения уровня трансаминаз.

#### Функция почек

Поскольку метотрексат выводится преимущественно почками, следует ожидать повышения концентрации метотрексата в сыворотке крови при наличии нарушения функции почек, что может привести к серьезным нежелательным реакциям.

У пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста) терапия метотрексатом должна проводиться с особой осторожностью и в низких дозах из-за задержки выведения метотрексата у данных пациентов (см. раздел 4.2).

При наличии факторов риска (таких как нарушение функции почек, в т.ч. легкое) совместное применение с метотрексатом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не рекомендуется.

Терапия метотрексатом может вызвать нарушение функции почек с повышением определенных лабораторных показателей сыворотки крови (уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови) 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 увеличить токсичность 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 нарушения

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

#### Нервная система

У пациентов с предшествующим краниальным облучением сообщалось о случаях лейкоэнцефалопатии после внутривенного введения метотрексата. Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которые получали повторную терапию метотрексатом в высоких дозах с кальция фолинатом и без предшествующего краниального облучения.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что комбинированное применение краниального облучения в сочетании с интратекальным применением метотрексата увеличивает частоту лейкоэнцефалопатии (см. также раздел 4.8).

Также имелись сообщения о случаях лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших метотрексат перорально.

#### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов при применении метотрексата, в основном в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Пациентов следует регулярно оценивать на наличие симптомов ПМЛ и проводить дифференциальную диагностику пациентов с иммунодефицитом, у которых зафиксировано ухудшение или появление новых неврологических симптомов.

После интратекального введения метотрексата пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет выявления признаков нейротоксичности (повреждение нервной системы, такое как раздражение менингеальной оболочки, временный или постоянный паралич, энцефалопатия).

Случаи тяжелых неврологических нежелательных реакций, начиная от головной боли и заканчивая параличом, комой и инсультоподобными эпизодами, наблюдались преимущественно у детей и подростков, которые получали метотрексат интратекально в сочетании с внутривенным введением цитарабина.

Во время терапии метотрексатом в высоких дозах наблюдался транзиторный острый неврологический синдром, который может проявляться, например, поведенческими отклонениями, фокальными сенсомоторными симптомами (включая временную слепоту) и аномальными рефлексам. Точная причина неизвестна.

#### Функция легких

Особая осторожность требуется при лечении пациентов с нарушениями функции легких.

Легочные осложнения, плевральный выпот, альвеолит или пневмонит с такими симптомами, как сухой раздражающий кашель, лихорадка, общее недомогание, боль в груди, одышка, гипоксемия и инфильтраты при рентгенограмме грудной клетки или неспецифическая пневмония, возникающие во время терапии метотрексатом, могут быть признаками потенциально опасного повреждения с возможным летальным исходом. Биопсия легких дает различные результаты (например, интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или неказеозные гранулемы). При подозрении на наличие таких осложнений применение метотрексата следует немедленно прекратить и провести тщательное обследование, в частности, для исключения наличия инфекции и опухоли. Заболевания легких, вызванные метотрексатом, могут возникать в любое

время терапии, не всегда являться полностью обратимы и наблюдались даже при применении в малых дозах, как 7,5 мг в неделю.

Кроме того, 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.

#### Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Сообщалось о возникновении тяжелых, иногда летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), после однократного или длительного применения метотрексата.

#### Реакция фотосенсибилизации

На фоне применения метотрексата повышается вероятность развития ожогов кожных покровов под действием солнечного облучения (см. раздел 4.8). Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФ-облучения, если нет медицинских показаний. Пациенты должны использовать солнцезащитный крем для защиты от солнечного света.

Псориазические поражения могут обостряться из-за ультрафиолетового излучения во время сопутствующего лечения метотрексатом. Дерматит и солнечные ожоги, вызванные облучением, могут повторяться во время применения метотрексата (так называемый «лучевой отклик»).

#### Иммунная система

Во время терапии метотрексатом могут возникать оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*, которая может привести к летальному исходу. Если у пациента наблюдаются легочные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития пневмоцистной пневмонии.

Из-за возможного воздействия на иммунную систему метотрексат может исказить результаты вакцинации и иммунологических анализов (иммунологические процедуры для регистрации иммунной реакции). Вакцинация во время терапии метотрексатом может быть неэффективна.

Из-за повышенного риска заражения не следует применять во время терапии метотрексатом живые вакцины.

Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с тяжелыми инфекциями. Метотрексат противопоказан к применению у пациентов с явным или лабораторно подтвержденным синдромом 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 препараты, может вызывать синдром лизиса опухоли. Проведение соответствующей поддерживающей медикаментозной терапии может предотвратить или уменьшить эти осложнения.

Во время терапии метотрексатом в низких дозах сообщалось о нечастых случаях развития злокачественных лимфом, в некоторых случаях они уменьшались после отмены терапии метотрексата. При развитии лимфомы терапию метотрексатом следует сначала прекратить. Начинать соответствующую терапию следует только в случае, если лимфома не разрешится самостоятельно. В недавнем исследовании не было обнаружено увеличения частоты развития лимфом при лечении метотрексатом.

Применение метотрексата в высокодозных режимах рекомендуется только по утвержденным показаниям. Преимущество высокодозных режимов при других

неопластических заболеваниях не установлено.

#### Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

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

#### Фолиевая кислота

При дефиците фолиевой кислоты токсичность метотрексата может повышаться (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 В12, поскольку прием фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина В12, особенно у пациентов старше 50 лет.

#### **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.

Исследование функции легких проводится при подозрении на заболевание легких (например, интерстициальную пневмонию) или при наличии соответствующих контрольных значений, полученных при первом обследовании.

Необходим регулярный мониторинг уровня метотрексата в сыворотке крови, в зависимости от дозы или используемого протокола лечения, особенно во время и после терапии метотрексатом в высоких дозах (см. также раздел 4.9). Так можно значительно снизить токсичность и вероятную летальность на фоне терапии метотрексатом.

Пациенты с плевральным выпотом, асцитом, кишечной непроходимостью, предшествующей терапией цисплатином, обезвоживанием, низким рН мочи или нарушением функции почек особенно подвержены риску повышения или медленного снижения уровня метотрексата. У некоторых пациентов может наблюдаться замедленное выведение метотрексата даже при отсутствии вышеназванных состояний. Таких пациентов важно выявить 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/м<sup>2</sup> и более необходимо проводить терапию прикрытия с применением кальция фолината. В зависимости от дозы метотрексата и длительности инфузии требуются различные дозы кальция фолината для защиты от серьезных токсических нежелательных реакций.

Адекватную терапию кальция фолинатом необходимо начать в течение 42–48 часов после терапии метотрексатом. Уровни метотрексата следует контролировать, по крайней мере, через 24, 48 и 72 часа и продолжать, при необходимости, чтобы определить, как долго необходимо продолжать применения кальция фолината.

*Во время терапии* метотрексатом необходимо выполнять развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов и тромбоцитов (ежедневно или реже, но не менее одного раза в неделю).

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  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).

Максимальное снижение уровня циркулирующих лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов обычно наступает через 5-13 дней после внутривенного введения метотрексата (с восстановлением через 14-28 дней). Иногда отмечается двукратное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов: первое происходит через 4-7 дней, второе – через 12-21 день, после чего следует повышение.

Функциональные тесты печени и почек, а также анализы мочи следует проводить через регулярные промежутки времени.

Лечение препаратом Метотрексат не следует начинать или необходимо приостанавливать в случае выявления отклонений результатов функциональных печеночных тестов или биопсии печени.

Преходящее повышение уровня трансаминаз в 2-3 раза выше верхней границы нормы отмечалось у 13-20% пациентов. Тем не менее, стойкие патологические изменения уровней печеночных ферментов и (или) снижение уровня сывороточного альбумина могут указывать на тяжелую гепатотоксичность. Однако, в случае выявления стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз необходимо снижение дозы или отмена лечения препаратом Метотрексат.

Гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени могут не предшествовать аномальные тесты функции печени. Сообщалось о случаях цирроза печени с нормальным уровнем трансаминаз. Поэтому в дополнение к печеночным пробам следует рассмотреть неинвазивные методы диагностики для контроля функции печени. Биопсию печени следует рассматривать в индивидуальном порядке, принимая во внимание сопутствующие заболевания пациента, историю болезни и риски биопсии.

Факторы риска гепатотоксичности включают предшествующее чрезмерное употребление алкоголя, стойкое повышение уровня печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, наследственные заболевания печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, предшествующее и длительное воздействие гепатотоксических препаратов или химических веществ, а также длительное лечение метотрексатом.

Во время лечения метотрексатом нельзя применять другие гепатотоксические препараты, за исключением случаев крайней необходимости. Следует избегать употребления алкоголя (см. разделы 4.3 и 4.5).

У пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические лекарственные препараты, следует проводить тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов. Повышенная осторожность требуется у пациентов инсулинозависимым сахарным диабетом, поскольку в отдельных случаях на фоне лечения может развиваться цирроз печени без повышения трансаминаз.

При применении метотрексата возможно *ухудшение функции почек*. 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. Терапия метотрексатом может вызвать острую тяжелую почечную недостаточность с олигурией и (или) анурией и повышением уровня креатинина, что, вероятно, обусловлено преципитацией метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Следует контролировать функцию почек, включая поддержание адекватной гидратации и подщелачивание мочи, измерение уровня метотрексата в сыворотке и мониторинг мочеиспускания.

При наличии признаков нарушения функции почек (например, выраженных нежелательных реакций при предшествующей терапии метотрексатом или непроходимости мочевыводящих путей) следует определять клиренс креатинина. Терапию высокими дозами метотрексата ( $> 100 \text{ мг/м}^2$ ) следует проводить только в том случае, если значение клиренса креатинина находится в пределах нормы ( $> 80 \text{ мл/мин}$ ) (см. разделы 4.2 и 4.3). Поскольку метотрексат выводится в основном почками, при снижении клиренса креатинина ожидается и снижение выведения метотрексата, что может привести к тяжелым нежелательным реакциям.

При повышении уровня креатинина дозу препарата следует снизить. При клиренсе креатинина менее  $30 \text{ мл/мин}$  терапию метотрексатом проводить нельзя.

Терапия высокими дозами метотрексата ( $> 100 \text{ мг/м}^2$ ) противопоказана при уровне креатинина в сыворотке  $> 2 \text{ мг/дл}$  и клиренсе креатинина  $< 60 \text{ мл/мин}$  (см. разделы 4.2 и 4.3).

Терапию метотрексатом в дозах  $100 \text{ мг/м}^2$  и выше не следует начинать, если pH мочи ниже 7,0. Ощелачивание мочи следует контролировать путем регулярной оценки показателя pH мочи в течение как минимум первых 24 часов после начала применения препарата (pH равен или более 6,8). При терапии метотрексатом в высоких дозах необходимо обеспечить адекватную внутривенную гидратацию.

Лечение низкими дозами метотрексата не следует начинать при уровне креатинина в сыворотке  $> 2 \text{ мг/дл}$  и клиренсе креатинина  $< 30 \text{ мл/мин}$ .

Если существует вероятность нарушения функции почек или при пограничной функции почек (например, в пожилом возрасте) мониторинг следует осуществлять чаще. Это особенно важно, если применяются другие препараты, способные повлиять на выведение метотрексата, оказать нефротоксическое действие (например, НПВП) или вызвать нарушение кровотока.

При наличии факторов риска (таких как нарушение функции почек, в т.ч. легкое) совместное применение НПВП с метотрексатом не рекомендуется. Следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы и высоких доз метотрексата, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Во время применения метотрексата следует контролировать диурез и pH мочи. С целью снижения почечной токсичности и профилактики почечной недостаточности при терапии метотрексата в высоких дозах необходимо обеспечить адекватную внутривенную гидратацию и подщелачивание мочи (pH мочи  $\geq 7$ ).

Состояния, ведущие к дегидратации, такие как рвота, диарея или стоматит, могут усиливать токсичность метотрексата вследствие повышения его уровней. В таких случаях применение метотрексата следует приостановить до исчезновения симптомов.

Необходимо выполнять ежедневный осмотр полости рта и зева на предмет изменений слизистой.

Особенно строгое наблюдение требуется за состоянием пациентов после предшествующей интенсивной лучевой терапии, с ослабленным общим состоянием, а также пациентов подросткового и пожилого возраста.

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

#### Применение у детей и подростков

Следует соблюдать особую осторожность при применении метотрексата для лечения детей и подростков. Лечение следует проводить в соответствии с протоколами терапии, разработанными специально для педиатрии.

У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) может наблюдаться тяжелая нейротоксичность на фоне применения метотрексата в средних дозах ( $1 \text{ г/м}^2$ ), что

наиболее часто проявляется в виде генерализованного или фокального эпилептического припадка. У симптоматических пациентов при диагностической визуализации наблюдались лейкоэнцефалопатия и/или микроангиопатическая кальцификация.

#### Применение у пожилых пациентов

Особая осторожность также требуется при лечении пациентов пожилого возраста. Пациентов следует регулярно обследовать на предмет ранних признаков токсичности (см. раздел 4.2). Клиническая фармакология метотрексата у пациентов пожилого возраста полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в соответствии с показателями функции печени и почек, которые у пациентов пожилого возраста обычно снижены. Для пациентов старше 55 лет были разработаны частично модифицированные протоколы терапии, например, для лечения ОЛЛ.

#### Фертильность

Сообщалось, что метотрексат вызывает нарушение фертильности, олигоспермию, нарушения менструального цикла и аменорею во время лечения и в течение короткого периода времени после прекращения лечения, влияя на сперматогенез и оогенез в период применения. Эти эффекты, по-видимому, являются обратимыми при прекращении применения препарата.

#### Тератогенность – репродуктивный риск

Метотрексат вызывает эмбриотоксичность, аборт и пороки развития плода. С пациентами детородного возраста следует обсудить возможные репродуктивные последствия, риск потери беременности и врожденные пороки развития (см. раздел 4.6). Женщины детородного возраста во время лечения и в течение не менее 6 месяцев после терапии метотрексатом должны применять надежные методы контрацепции.

При применении по онкологическим показаниям перед началом терапии должна быть исключена беременность.

#### Применение у мужчин

Метотрексат может проявлять генотоксичность. Поэтому мужчинам во время лечения метотрексатом и в течение не менее 3 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).

#### Препарат Метотрексат содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (3,75 мг) натрия в 1 мл раствора, то есть, по сути, не содержит натрия. Однако, если применяются высокие дозы метотрексата, необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Применение оксидов азота (закиси азота) и анестетиков на основе оксида азота усиливает вызванные метотрексатом нарушения метаболизма фолатов и может привести к тяжелой, непредсказуемой миелосупрессии и стоматиту, а при интратекальном введении к тяжелой непредсказуемой нейротоксичности. 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.

Антиревматические препараты, модифицирующие заболевание, и нестероидные противовоспалительные препараты не следует применять перед или во время лечения высокими дозами метотрексата. Одновременное применение НПВП и высоких доз метотрексата вызывало стойкое увеличение концентрации метотрексата в плазме

крови, приводившее к смерти вследствие тяжелой гематологической (подавление функции костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичности. В исследовании на животных НПВП, включая салициловую кислоту, вызывали снижение канальцевой секреции метотрексата и тем самым повышали его токсичность вследствие увеличения концентрации метотрексата. Поэтому НПВП и низкие дозы метотрексата следует принимать одновременно только с осторожностью.

При наличии факторов риска, например, пограничной степени функции почек, не рекомендуется совместное применение НПВП и метотрексата.

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 задержке или ингибированию почечной элиминации метотрексата, тем самым вызывая повышение уровня метотрексата в плазме крови с развитием клинических признаков и симптомов токсичности. Следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы с высокой дозой метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Регулярное употребление алкоголя или применение гепатотоксичных препаратов может увеличивать гепатотоксичность метотрексата. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, которые дополнительно принимают гепатотоксичные препараты (например, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин, ретиноиды) и рекомендовать избегать употребления алкоголя во время лечения метотрексатом.

Производные амидопирина, парааминобензойная кислота, барбитураты, доксорубин, пероральные контрацептивы, фенилбутазон, фенитоин, пробенецид, салицилаты, сульфаниламиды, тетрациклины, транквилизаторы, производные сульфонилмочевины, пенициллины, пристинамицин и хлорамфеникол вытесняют метотрексат из связывания с белками плазмы крови и, таким образом, повышают его биодоступность (обеспечивая косвенное повышение его дозы) и токсичность. 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 (например, амоксициллин) 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, такие как тетрациклины, хлорамфеникол и неабсорбирующиеся антибактериальные препараты широкого спектра действия, могут снижать кишечную абсорбцию метотрексата или оказывать влияние на его кишечно-печеночную циркуляцию вследствие ингибирования кишечной флоры или подавления бактериального метаболизма.

В случае предварительного применения препаратов, способных вызывать нежелательные реакции со стороны костного мозга (например, производные амидопирина, хлорамфеникол, фенитоин, пириметамин, сульфаниламиды,

триметоприм/сульфаметоксазол, цитостатики), необходимо ~~учитывать~~ ~~возможность~~ развития выраженных нарушений гемопоэза.

Применение дополнительных гематотоксических препаратов увеличивает вероятность развития серьезных гематотоксических нежелательных реакций метотрексата.

Одновременное применение метамизола увеличивает вероятность серьезных нежелательных реакций метотрексата, особенно у пациентов пожилого возраста. Данной комбинации лекарственных препаратов следует избегать.

Одновременное применение препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты (например, сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметоксазол) может привести к увеличению токсичности метотрексата. Особая осторожность требуется также в случае существующего дефицита фолиевой кислоты. С другой стороны, одновременное применение препаратов или витаминов, содержащих фолиевую кислоту, фолиевую кислоту или их производные, может снизить эффективность метотрексата.

Несмотря на то, что применение метотрексата в комбинации с сульфасалазином может усиливать действие метотрексата и таким образом приводить к увеличению частоты нежелательных реакций за счет подавления сульфасалазином синтеза фолиевой кислоты, такие реакции наблюдались в ряде исследований только в отдельных случаях. 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. Необходимо корректировать дозы этих двух препаратов при совместном применении.

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

Амиодарон приводил к развитию язвенных поражений 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.

Применение колестирамина может нарушать печеночно-кишечную рециркуляцию метотрексата, увеличивая элиминацию препарата.

Сопутствующее введение эритроцитарной массы и метотрексата требует дополнительного мониторинга пациентов. У пациентов, которым проводили переливание крови в течение 24 часов после инфузии метотрексата, может возникать повышенная токсичность из-за длительных высоких концентраций метотрексата в сыворотке.

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

Высокие дозы кальция фолинат могут снижать эффективность интратекально введенного метотрексата.

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

дигидрофолатредуктазы этими препаратами и метотрексатом.

Регулярное употребление алкоголя и одновременное применение гепатотоксичных лекарственных препаратов повышает риск развития гепатотоксичности метотрексата.

Необходимо учитывать фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом, противосудорожными препаратами (снижение уровня метотрексата в сыворотке крови) и 5-фторурацилом (увеличение периода полувыведения 5-фторурацила).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении метотрексата с иммуномодулирующими препаратами, особенно в случае ортопедической хирургии, где высок риск заражения.

Необходимо учитывать замедленный клиренс метотрексата при его применении с другими цитостатическими препаратами.

Снижение уровня фенитоина в плазме наблюдалось у пациентов с острым лимфолейкозом во время индукционной терапии, которая, в дополнение к преднизону, винкристину и 6-меркаптопурину, также включала высокие дозы метотрексата с кальция фолинатом для купирующей терапии.

Применение прокарбазина во время высокодозной терапии метотрексатом увеличивает риск нарушения функции почек.

При интратекальном введении метотрексата в сочетании с внутривенным введением цитарабина возрастает риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультподобные эпизоды.

При введении высоких доз метотрексата в комбинации с потенциально нефротоксическими химиотерапевтическими препаратами (например, цисплатином) может усиливать нефротоксичность.

Ввиду возможного влияния на иммунную систему метотрексат может исказить 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 пероральных антикоагулянтов (аценокумарола, варфарина) (удлинение протромбинового времени за счет уменьшения деградации кумариновых производных).

Сообщалось о снижении клиренса метотрексата при совместном применении леветирацетама и метотрексата, что приводило к повышению концентрации последнего до потенциально токсических уровней и к увеличению продолжительности нахождения препарата в плазме. Концентрации метотрексата и леветирацетама следует тщательно контролировать у пациентов, совместно получающих оба этих препарата.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом / 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. Поэтому у женщин репродуктивного возраста перед началом лечения следует достоверно исключить беременность с помощью соответствующих мер, например, тестов на беременность. Во время лечения следует повторять тесты на беременность по клинической необходимости, например, после значительных перерывов в применении контрацепции. Пациентов с детородным потенциалом следует проконсультировать по вопросам предупреждения и планирования беременности. Пары следует в полной мере проинформировать о серьезных рисках для плода в случае возникновения беременности во время лечения.

### Контрацепция у мужчин

Нет данных, накапливается ли метотрексат в сперме. Метотрексат проявил генотоксический эффект в исследованиях на животных, поэтому нельзя полностью исключить генотоксический эффект на сперму. Ограниченные данные клинических исследований не указывают на повышенный риск невынашивания беременности или возникновения пороков развития плода при применении пациентами мужского пола метотрексата в низких дозах (менее 30 мг в неделю). В случае применения более высоких доз данных недостаточно для оценки риска возникновения пороков развития у плода или невынашивания беременности.

В качестве мер предосторожности сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам женского пола рекомендуется использовать надежные средства контрацепции во время лечения пациента мужского пола и в течение по крайней мере 3 месяцев после прекращения применения метотрексата.

Мужчинам не следует сдавать сперму во время терапии и в течение 3 месяцев после прекращения применения метотрексата.

### Беременность

Метотрексат по неонкологическим показаниям противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). В случае наступления беременности во время лечения метотрексатом и в период до шести 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 внутриутробной гибели плода, самопроизвольных выкидышей и/или о пороках развития в связи с метотрексатом (например, черепно-лицевые, сердечно-сосудистые пороки развития и врожденные аномалии развития конечностей).

Метотрексат обладает тератогенным действием и в случае воздействия во время беременности приводит к повышенному риску спонтанных аборт, 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.

При применении по онкологическим показаниям метотрексат не следует назначать во время беременности, особенно в первом триместре. Польза от лечения должна быть сопоставлена с потенциальным риском для плода в каждом отдельном случае. Если препарат применяется во время беременности или если пациентка забеременела во время лечения метотрексатом, следует информировать о потенциальном риске для плода.

### Кормление грудью

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 влияет на сперматогенез и оогенез, что может привести к снижению фертильности. Сообщалось о развитии олигоспермии, нарушении менструального цикла и аменореи у пациентов, получавших метотрексат. 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**

Метотрексат оказывает незначительное или умеренное воздействие 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. 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 введения препарата. Однако поскольку тяжелые нежелательные реакции могут развиваться даже при применении 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 возникновении нежелательной реакции следует снизить дозу или временно прекратить лечение в зависимости от тяжести и интенсивности реакции, а также предпринять соответствующие меры (см. раздел 4.9). Если терапия метотрексатом возобновляется, ее следует продолжать с осторожностью после тщательной оценки необходимости терапии, а также с повышенной настороженностью следует относиться к возможным рецидивам токсичности.

Миелосупрессия и мукозит обычно являются дозозимитирующими токсическими эффектами. Их тяжесть зависит от дозы, способа и продолжительности использования метотрексата. Мукозит обычно возникает через 3–7 дней после применения метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения возникают через 5–13 дней после применения метотрексата. У пациентов с ненарушенными механизмами выведения миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14 дней.

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 ч после применения метотрексата), повышение активности «печеночных» трансаминаз и

билирубина, алопеция, сниженный клиренс креатинина, утомляемость и недомогание.  
Язвенный стоматит обычно является первым признаком токсичности.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

#### 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, ухудшение течения гепатита С.

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

*Нечасто*: злокачественные лимфомы\*;

*Очень редко*: синдром лизиса опухоли\*.

#### 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), лимфопролиферативные заболевания (частично обратимые).

#### 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, судороги (при парентеральном введении), лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия\* (при парентеральном введении);

*Редко*: парез, расстройства речи, включая дизартрию и афазию, миелопатия (после интратекального введения);

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

*Частота неизвестна*: нейротоксичность, арахноидит, параплегия, ступор, атаксия, деменция, повышение давления в спинномозговом канале.

Внутривенное введение метотрексата может вызвать острый энцефалит/энцефалопатию со смертельным исходом.

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.

Нарушения со стороны сердца

*Очень редко:* перикардит, экссудативный перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов

*Нечасто:* васкулит, аллергический васкулит;

*Редко:* артериальная гипотензия, тромбоэмболические осложнения (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, дыхательная недостаточность, 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 (сообщалось при применении метотрексата для лечения ревматических и других аутоиммунных заболеваний)

Желудочно-кишечные нарушения\*

*Очень часто:* потеря аппетита, диарея (особенно в течение первых 24-48 часов после применения метотрексата), боль в животе, тошнота, рвота, 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, перфорация кишечника, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей\*

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

*Нечасто:* гепатотоксичность, стеатоз печени, хронический фиброз и цирроз печени, снижение альбумина в сыворотке крови;

*Редко:* острый гепатит;

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей\*

*Очень часто:* алопеция;

*Часто:* сыпь, эритема, зуд, изъязвления кожи;

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

*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), шелушение кожи/экссфолиативный дерматит.

#### Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

*Нечасто:* артралгия, миалгия, остеопороз;

*Редко:* стресс-перелом;

*Частота неизвестна:* остеонекроз, например 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, преходящие нарушения менструального цикла;

*Очень редко:* нарушение оогенеза/сперматогенеза\*, бесплодие\*, нарушения 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, внутримышечное введение метотрексата иногда вызывает местные реакции (ощущение жжения) или повреждение (абсцесс, разрушение жировой ткани) в месте введения;

*Частота неизвестна:* озноб, некроз в месте инъекции, отек.

\*см. раздел 4.4.

#### Нежелательные реакции при интратекальном введении

Нарушения со стороны центральной нервной системы после интратекального применения метотрексата:

- острый химический арахноидит (воспаление паутинистой оболочки), проявляющийся головной болью, болью в спине, онемением в области шеи и лихорадкой;

- подострая миелопатия (парапарез / параплегия в области иннервации одного или нескольких пораженных корешков спинного мозга);

- хроническая лейкоэнцефалопатия, проявления которой включают спутанность сознания, повышенную раздражительность, сонливость, атаксию, деменцию, судороги и развитие коматозного состояния. В случае прогрессирования указанные проявления токсичности могут привести к смерти пациента.

Совместное применение интратекального введения метотрексата и облучения головного мозга повышает риск развития лейкоэнцефалопатии. После интратекального введения препарата следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития возможных признаков нейротоксичности (менингизм, паралич, энцефалопатия).

Инtrateкальное и внутривенное применение метотрексата также может привести к острому энцефалиту и острой энцефалопатии со смертельным исходом.

Имеются сообщения о развитии церебральной грыжи при инtrateкальном применении метотрексата у пациентов с перивентрикулярной лимфомой ЦНС.

#### **Нежелательные реакции при внутримышечном введении**

Внутримышечное введение метотрексата иногда вызывает местные реакции (ощущение жжения) или повреждение (абсцесс, разрушение жировой ткани) в месте введения.

#### **Нежелательные реакции при подкожном введении**

Подкожное введение метотрексата хорошо переносится. Наблюдались умеренные кожные реакции, которые уменьшались во время терапии.

#### **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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://www.rceth.by>

### **4.9 Передозировка**

#### **Симптомы**

При постмаркетинговом применении было выявлено, что передозировка метотрексатом в основном происходила при пероральном применении, однако также возникала при внутривенном, внутримышечном или инtrateкальном способе введения. В сообщениях о передозировке при пероральном применении еженедельная доза препарата непреднамеренно применялась ежедневно (как одна доза или разделенная на несколько отдельных доз).

После пероральной или внутривенной передозировки метотрексатом в основном возникали симптомы со стороны системы кроветворения и желудочно-кишечного тракта (например, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, миелосупрессия, воспаление слизистых оболочек (мукозит), стоматит, язвы слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, язвы ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения).

После инtrateкальной передозировки метотрексатом возникали симптомы со стороны центральной нервной системы (например, головная боль, тошнота и рвота, эпилепсия или судороги, а также острая токсическая энцефалопатия). В некоторых случаях отсутствовали симптомы передозировки. В других случаях инtrateкальная передозировка приводила к летальному исходу, при этом сообщалось о связанной с ней церебральной грыже, повышенном внутричерепном давлении и острой токсической энцефалопатии.

#### **Лечение**

Специфическим антидотом метотрексата является кальция фолинат. Он нейтрализует токсические нежелательные реакции.

а) Для профилактики нежелательных реакций лечение метотрексатом в дозах от 100 мг/м<sup>2</sup> должно сопровождаться введением кальция фолината. Для определения дозы

и длительности применения кальция фолината в качестве антидота см. специальную профессиональную литературу.

б) Для купирования симптомов интоксикации, возникшей при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза  $<100$  мг/м<sup>2</sup>) и вызванной недостатком тетрагидрофолиевой кислоты, или в случае снижения уровня лейкоцитов на фоне применения низких доз метотрексата вводят кальция фолинат (внутривенно или внутримышечно) в дозе 6–12 мг как можно скорее, и затем повторно в той же дозе несколько раз (как минимум 4) с интервалами 3–6 ч.

Относительно интенсификации антидотного эффекта кальция фолината при замедленном выведении метотрексата во время терапии средними и высокими дозами метотрексата см. специальную профессиональную литературу.

Эффективность кальция фолината снижается с увеличением интервала между применением метотрексата и введением кальция фолината. Для определения оптимальной дозы и длительности введения кальция фолината необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови.

При значительной передозировке может потребоваться гидратация организма и подщелачивание мочи для предотвращения выпадения осадка метотрексата и/или его метаболитов в почечных канальцах. Если передозировка вызвана значительно замедленным выведением метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке!), например, в результате острой почечной недостаточности, следует рассмотреть гемодиализ и/или гемоперфузию в качестве возможных методов лечения. Обеспечить эффективный клиренс метотрексата позволяет интенсивный интермиттирующий гемодиализ с использованием высокопроницаемых диализаторов. Ни стандартный гемодиализ, ни перитонеальный диализ не улучшают элиминации метотрексата.

При передозировке при интратекальном введении системно вводятся (**не интратекально!**) большие дозы кальция фолината, проводится щелочной диурез, быстрый дренаж спинномозговой жидкости и вентрикулолюмбальная перфузия.

*Применение в ревматологии и дерматологии*

У пациентов с ревматоидным артритом, полиартритными формами ювенильного идиопатического артрита, псориатическим артритом или обычновенным псориазом введение фолиевой или фолиниевой кислот может снижать токсичность метотрексата (симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, воспаление слизистой оболочки полости рта, алопеции и повышение активности печеночных ферментов) (см. раздел 4.5).

Перед применением препаратов фолиевой кислоты рекомендуется оценить концентрацию витамина В<sub>12</sub>, поскольку введение фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина В<sub>12</sub>, особенно у взрослых пациентов в возрасте старше 50 лет.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

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

**АТХ:** L01BA01.

#### **Механизм действия**

Метотрексат является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Его эффект обусловлен конкурентным ингибированием фермента дигидрофолатредуктазы. Дигидрофолатредуктаза превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Таким

образом, метотрексат нарушает синтез и репарацию ДНК, а также клеточный митоз.

#### Клиническая эффективность и безопасность

В настоящее время неясно, обусловлен ли эффект метотрексата при псориазе, псориатическом артрите и хроническом полиартрите его противовоспалительным или иммуносупрессивным действием, а также то, в какой степени индуцированное метотрексатом повышение внеклеточной концентрации аденозина в очаге воспаления способствует реализации этих эффектов.

К действию метотрексата в основном чувствительны ткани с высокой пролиферацией клеток: опухолевая ткань, костный мозг, фетальные клетки, эпителий кожи, слизистые оболочки.

Высокая пролиферативная активность клеток в большей степени характерна для злокачественных новообразований, поэтому метотрексат может длительно применяться при терапии злокачественных опухолей, не вызывая необратимого повреждения нормальной ткани.

При псориазе пролиферация клеток эпителия значительно увеличивается. Данное различие в скорости пролиферации клеток позволяет применять метотрексат при тяжелом генерализованном резистентном к терапии псориазе и псориатическом артрите.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### **Абсорбция**

При внутривенном и внутримышечном введении абсорбция 100 %.

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

Биодоступность при подкожном, внутривенном и внутримышечном введении сходная.

После распределения накапливается главным образом в печени, почках и селезенке в виде полиглутаматов, которые могут сохраняться в тканях в течение нескольких недель или месяцев.

При интратекальном введении метотрексат медленно проникает в плазму, что может привести к сохранению токсических концентраций в плазме в течение более длительного периода времени.

### **Распределение**

После внутривенного введения начальный объем распределения составляет 0,18 л/кг (18% массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4-0,8 л/кг (40-80% массы тела).

В процессе перемещения через клеточные мембраны путем активного транспорта, опосредованного переносчиками, метотрексат конкурирует с восстановленными фолатами. При концентрациях метотрексата в сыворотке крови больше 100 мкмоль/л основным транспортным путем становится пассивная диффузия.

Связь с белками плазмы составляет около 50%.

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 высвободиться (**что может привести к увеличению токсичности!**).

Метотрексат не проникает через гематоэнцефалический барьер при пероральном или парентеральном применении в терапевтических дозах. Высокие концентрации в спинномозговой жидкости достигаются только после интратекального введения или

при терапии в максимальных дозах.

При применении 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**

После абсорбции метотрексат подвергается метаболизму в печени (преимущественно) и внутриклеточно с образованием полиглутаматов (ингибиторы дигидрофолатредуктазы и тимидилатсинтетазы), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз.

Небольшое количество полиглутамат метотрексата может оставаться в тканях в течение длительного периода времени. Сохранение и пролонгирование действия активных метаболитов препарата различаются в зависимости от типа клеток, тканей и опухолей.

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/м<sup>2</sup>) конечный период полувыведения составляет 3-10 часов, при применении 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 24-30 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. 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**

Натрия хлорид  
Натрия гидроксид  
Вода для инъекций

### **6.2 Несовместимость**

Отдельные исследования не проводились. Раствор не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, помимо указанных в разделе 4.2.

### **6.3 Срок годности**

2 года.

Препарат необходимо использовать сразу после вскрытия. Препарат предназначен только для однократного использования. Оставшийся препарат следует выбросить.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить флаконы во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 1 мл и 5 мл во флаконы вместимостью 5 мл, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 5 или 8 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов вместе с одним листком-вкладышем помещают в групповые коробки.

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

Медицинский персонал при обращении с лекарственным препаратом и при его введении обязан принимать необходимые меры предосторожности; меры предосторожности также должны приниматься пациентами.

Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом.

При работе с метотрексатом следует соблюдать общие правила работы с цитостатиками.

Рабочее место должно быть закрыто одноразовыми листами абсорбирующей бумаги с пленочным покрытием с обратной стороны. Необходимо применять средства защиты, такие как очки, маска и перчатки, чтобы предотвратить случайное попадание растворов метотрексата на кожу или в глаза.

При попадании лекарственного препарата или раствора на кожу пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом.

При попадании лекарственного препарата или раствора на слизистые оболочки, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой.

Неиспользованные растворы, инструменты и материалы, которые были в контакте с метотрексатом, должны уничтожаться путем сжигания. Специфических рекомендаций относительно температуры уничтожения нет.

В случае амбулаторного применения не следует выливать остатки препарата в

канализацию или выбрасывать их с другими отходами.

#### **6.7. Условия отпуска**

По рецепту врача.

#### **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 (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 19 ноября 2020 г.

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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](http://www.rceth.by).