

НД РБ
16605-2017



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метотрексат, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество*: метотрексат (в виде метотрексата динатрия) – 1000 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Пористая масса или порошок от желтого, оранжевого до желто-коричневого цвета неоднородной окраски, гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению.

Метотрексат в высоких дозах (>1000 мг/м² площади поверхности тела) применяется для лечения следующих онкологических заболеваний у взрослых и детей старше 3 лет:

- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ);
- неходжкинские лимфомы с преимущественной локализацией в центральной нервной системе до лучевой терапии;
- в комбинации с кальция фолинатом и другими химиотерапевтическими препаратами для увеличения продолжительности безрецидивной выживаемости у пациентов с неметастатической остеосаркомой, которые подверглись хирургической резекции или ампутации первичной опухоли.

4.2 Режим дозирования и способ применения.

Назначение метотрексата осуществляется только врачом, имеющим опыт его применения и строго по показаниям.

Режим дозирования при онкологических заболеваниях

Доза рассчитывается исходя из массы тела или площади поверхности тела. Медицинские работники должны помнить, а пациенты должны быть проинформированы о токсических эффектах метотрексата.

Метотрексат применяется в виде монотерапии или в комбинации с другими цитостатическими лекарственными препаратами, гормонами, лучевой терапией и хирургическими методами.

Доза метотрексата в составе полихимиотерапии при злокачественных опухолях или гемобластозах зависит от показаний и назначается индивидуально с учетом общего состояния и результатов анализа крови. При лечении высокими дозами метотрексата (более 150 мг/м²) назначается фолинат кальция для защиты нормальных клеток от токсического действия лекарственного препарата. Дозы кальция фолината определяются в зависимости от дозы, скорости элиминации и сывороточного уровня метотрексата.

Терапия высокими дозами метотрексата

Метотрексат в дозе 1,5-15 г/м² в виде 4-6 часовой внутривенной инфузии 1-2% раствора с интервалом в 1-5 недель. Терапия высокими дозами метотрексата всегда должна сопровождаться введением кальция фолината.

Неходжкинские лимфомы с преимущественной локализацией в ЦНС: не может быть указано единого режима терапии и режима дозирования. Исследования показали, что разовые дозы от 1500 мг/м² до 4000 мг/м² метотрексата внутривенно в течение нескольких циклов, в качестве монотерапии или в комбинации с лучевой терапией или другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, были эффективными. За подробной информацией следует обратиться к специализированной литературе.

При лечении неходжкинских лимфом с преимущественной локализацией 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/м² в составе комбинированных схем терапии;

ОЛЛ у детей и подростков – обычные разовые дозы находятся в диапазоне от 1000 мг/м² до 5000 мг/м² в составе комбинированной схемы лечения.

Неметастатическая остеогенная саркома

Остеосаркома. Эффективная адъювантная химиотерапия требует введения нескольких цитотоксических химиотерапевтических препаратов. В дополнение к высоким дозам метотрексата вместе с кальция фолилатом этими препаратами могут быть доксорубин, цисплатин и комбинация блеомицина, циклофосфида и дактиномицина (BCD), дозы и график применения показаны в приведенной ниже таблице. Начальная доза метотрексата при лечении высокими дозами составляет 12 г/м². Если эта доза не является достаточной для получения пиков концентрации метотрексата в сыворотке 10⁻³ ммоль/л в конце инфузии, доза может быть увеличена до 15 г/м² в последующем лечении. Если у пациента есть рвота или он не в состоянии переносить пероральные препараты, кальция фолилат применяется внутривенно или внутримышечно в той же дозе и режиме.

Лекарственный препарат	Доза	Недели лечения после операции
Метотрексат	12 г/м ² внутривенно в течение 4 часов (начальная доза)	4,5,6,7,11,12,15,16,29,30,44
Кальция фолилат	15 мг внутрь каждые шесть часов в течение 10 доз, в течение 24 часов после начала инфузии метотрексата	
Доксорубин как единственный препарат	30 мг/м ² в день, внутривенно, в течение 3-х дней	8,17
Доксорубин	50 мг/м ² внутривенно	20,23,33,36
Цисплатин	100 мг/м ² внутривенно	20,23,33,36
Блеомицин	15 ЕД/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,13,26,39,42
Циклофосфамид	600 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,12,26,39,42
Дактиномицин	0,6 мг/м ² внутривенно, в течение 2 дней	2,12,26,39,42

Особые группы

Пациенты с нарушением функции почек

Метотрексат выделяется через почки в значительной степени и поэтому применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью следует с осторожностью. Может потребоваться корректировка дозы для предотвращения накопления метотрексата. Следующие дозы используются у пациентов с нарушением функции почек:

Таблица 1а: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата $<100 \text{ мг/м}^2$

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

Таблица 1b: Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек для доз метотрексата $>100 \text{ мг/м}^2$

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 $> 85,5 \text{ мкмоль/л}$.

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.

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^2 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.

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.

Способ применения

Метотрексат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, вводится внутривенно взрослым и детям старше 3 лет (струйно или капельно).

В случае гематологических нарушений и нарушений функции печени или почек дозы лекарственного препарата необходимо уменьшать. Дозы метотрексата более 100 мг обычно вводят путем внутривенных вливаний продолжительностью не более 24 часов. Часть дозы может быть введена путем первоначальной быстрой внутривенной инъекции.

Содержимое флакона или бутылки разводят стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Допускается лишь одноразовый отбор лекарственного препарата из флакона или бутылки. Неиспользованный раствор необходимо утилизировать.

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

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением и необходимые меры предосторожности приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания.

- гиперчувствительность к метотрексату;
- 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/м², тяжелая и умеренная дисфункция почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) для доз метотрексата >100 мг/м² (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;
- грудное вскармливание (см. раздел 4.6);
- беременность (см. раздел 4.6);
- одновременная вакцинация живыми вакцинами.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

Терапия должна назначаться и проводиться врачом, имеющим достаточный опыт лечения метотрексатом.

Токсичность

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 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.

Лечение метотрексатом требует определения 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 препаратами 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.

При остром лимфобластном лейкозе метотрексат может вызывать боль в левой верхней части живота (воспаление капсулы селезенки вследствие разрушения лейкоэмических 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 при длительном применении. Часто наблюдается острое, обычно транзиторное и бессимптомное повышение уровня ферментов печени, которое не имеет прогностического значения для последующего заболевания 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 почечной недостаточностью (например, у пожилых пациентов) терапия метотрексатом должна проводиться с особой осторожностью и в сниженных дозах ввиду замедленной элиминации (см. раздел 4.2).

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

НД РБ
1660Б-2017

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

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при применении метотрексата, в большинстве случаев при совместном применении с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами. ПМЛ может привести к летальному исходу. Врачам следует регулярно оценивать пациентов на наличие симптомов ПМЛ и проводить дифференциальную диагностику у пациентов с ослабленным иммунитетом при появлении новых или ухудшении имеющихся неврологических симптомов.

Сообщалось о случаях лейкоэнцефалопатии после внутривенного введения метотрексата у пациентов с предшествующей лучевой терапией на область головы.

Хроническая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась у пациентов, которые получали повторную терапию метотрексатом в высоких дозах с кальция фолинатом и без предшествующей лучевой терапии на область головы.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что лучевая терапия на область головы совместно с интратекальным введением метотрексата увеличивает частоту лейкоэнцефалопатии (см. также раздел 4.8).

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

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

Случаи серьезных неврологических нежелательных реакций, 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.

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.

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 с ним 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

Наблюдались случаи тяжелых, иногда летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, развивавшихся через несколько дней после однократного или длительного применения метотрексата.

Пациентам не следует подвергать кожу солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО, так как возможна реакция фотосенсибилизации. 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

Во время терапии метотрексатом могут возникать потенциально летальные оппортунистические инфекции, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis carinii*. При развитии у пациента симптоматики со стороны легких следует заподозрить возможность развития пневмоцистной пневмонии.

Метотрексат способен нарушать ответ на вакцинацию и искажать результаты иммунологических анализов. 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. 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 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.

Использование метотрексата в высокодозных режимах рекомендуется только по утвержденным показаниям. Преимущество высокодозных режимов при других неопластических заболеваниях не установлено.

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.

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 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.

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 вышеуказанных 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 дополнительно проводить терапию кальция фолиатом для профилактики токсического действия метотрексата. Доза кальция фолината подбирается в зависимости от дозы метотрексата и длительности инфузии.

Терапию кальция фолиатом 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 кальция фолиатом.

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 1×10^9 /л до $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты от 50×10^9 /л до 100×10^9 /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.

НД РБ
1660Б-2017

Функциональные печеночные пробы, проверку функции почек, а также анализы мочи следует проводить через регулярные промежутки времени.

Преходящее повышение уровня трансаминаз в 2-3 раза выше верхней границы нормы отмечалось у 13-20% пациентов. Обычно это не требует изменения схемы лечения. 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.

Гистологическим изменениям, фиброзу и, реже, циррозу печени могут не предшествовать аномальные тесты функции печени. Бывают случаи цирроза печени при нормальных уровнях 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 активности печеночных ферментов, заболевания печени в анамнезе, наследственные заболевания печени в семейном анамнезе, сахарный диабет, ожирение, предшествующее и длительное воздействие гепатотоксических препаратов или химических веществ, 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 средства, следует проводить тщательный мониторинг активности печеночных ферментов.

Повышенная осторожность требуется у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, так как у них цирроз печени может развиваться 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 ($> 100 \text{ мг/м}^2$) можно проводить только при нормальных значениях клиренса креатинина ($> 80 \text{ мл/мин}$) (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 мл/мин терапию метотрексатом проводить нельзя. Терапия высокими дозами метотрексата ($> 100 \text{ мг/м}^2$) противопоказана при уровне креатинина в сыворотке выше 176,8 мкмоль/л (2 мг/дл) и клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин (см. разделы 4.2 и 4.3). Терапию метотрексатом в дозах 100 мг/м^2 и выше нельзя 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.

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 кроветворения.

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.

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 (старше 3 лет) и подростков

Ввиду недостаточных данных об эффективности и безопасности применения у детей младше 3 лет не рекомендуется.

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 педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) может наблюдаться тяжелая нейротоксичность на фоне применения метотрексата в средних дозах (1 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 старшего возраста. Пациентов следует часто обследовать на предмет ранних признаков токсичности. Клиническая фармакология метотрексата у пожилых пациентов полностью не изучена. Дозу метотрексата следует корректировать в соответствии с функцией печени и почек, которые в пожилом возрасте обычно снижены. Для пациентов старше

55 лет были разработаны частично модифицированные протоколы терапии, например, для лечения ОЛЛ.

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).

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

Беременность должна быть исключена перед началом терапии.

Применение у мужчин

Метотрексат может проявлять генотоксичность. Поэтому 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).

Содержание натрия

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

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, и, в случае интратекального введения, к повышенной 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. Комбинированное применение метотрексата и базовой терапии (например, *соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, циклоспорин*) не изучалось и нельзя исключать увеличение токсического действия метотрексата.

Антиревматические препараты, модифицирующие заболевание, и нестероидные противовоспалительные препараты не следует вводить до или одновременно с высокими дозами метотрексата. Имеются сообщения об увеличении при использовании такой комбинации уровня и продолжительности определения метотрексата в сыворотке крови, что приводит к росту смертности, обусловленной тяжелой гематологической (супрессия костного мозга и апластическая анемия) и желудочно-кишечной токсичностью.

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. При наличии факторов риска, например, пограничного состояния функции почек, одновременное использование НПВП и метотрексата не

рекомендуется.

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 гепатотоксических препаратов* (например, азатиоприна, лефлуномида, сульфасалазина, ретиноидов) может увеличивать гепатотоксичность метотрексата. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами, которые дополнительно принимают гепатотоксические 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, пристицины 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 бактериального метаболизма.

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 фолиевую 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.

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.

Колестирамин связывает метотрексат, уменьшает его энтерогепатическую рециркуляцию, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови.

Сопутствующее введение эритроцитарной массы метотрексата требует специального мониторинга пациентов в течение 24 часов после инфузии, 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.

Кальция фолиат может 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 использование гепатотоксических лекарственных препаратов* повышает риск развития гепатотоксичности метотрексата.

Применение дополнительно гепатотоксических препаратов (например, метамизола) увеличивает вероятность серьезных нежелательных реакций метотрексата.

Необходимо учитывать *фармакокинетическое взаимодействие между метотрексатом, противосудорожными препаратами* (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.*

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.

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

На фоне *совместной терапии метотрексата с цитарабином* возрастает риск нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головную боль, паралич, кому, инсультоподобные эпизоды.

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

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 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 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 аборт, задержки внутриутробного развития плода и врожденных пороков развития.

– Спонтанные аборт были описаны у 42,5 % беременных женщин, получавших метотрексат в низких дозах (менее 30 мг/нед), по сравнению с указанной 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 аборт и врожденных пороков развития. Когда лечение метотрексатом прекращалось до зачатия, сообщалось о нормальной беременности.

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 противопоказано 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 действие, 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.

Оказывает незначительное или умеренное 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. 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 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. 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 развиваются 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, облысение, снижение клиренса креатинина, усталость и недомогание.

Язвенный стоматит обычно является первым признаком проявления токсического действия.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); 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 с летальным исходом);

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, обострение 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 обратимы).

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 афазия, миелопатия;

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

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

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: гипотензия, тромбоэмболия (включая артериальный и церебральный тромбоз, тромбофлебит, 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 изменения показателей функций внешнего дыхания;

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), 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, острое поражение печени, печеночная недостаточность.

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.

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;

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

Частота неизвестна: эректильная 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;

Очень редко: озноб;

Частота неизвестна: некроз в месте инъекции.

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, г. 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, www.rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка.

Имеются сообщения о случаях передозировки метотрексатом после перорального, а также после внутривенного, внутримышечного или интратекального применения.

Симптомы

При пероральной передозировке недельная доза препарата ошибочно принималась как ежедневная суточная (в виде разовой дозы или в несколько приемов), иногда со смертельным исходом; в этих случаях также сообщали о сепсисе, септическом шоке, тяжелой почечной недостаточности и апластической анемии.

Симптомы после пероральной или внутривенной передозировки включают 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.

После интратекальной передозировки часто возникают симптомы со стороны центральной нервной системы, связанные с головной болью, тошнотой и рвотой, судорогами или судорогами и острой токсической энцефалопатией. В некоторых случаях никаких симптомов не наблюдалось. В других случаях интратекальная передозировка была фатальной, также сообщалось о вклинении головного мозга, связанном с повышением внутричерепного давления и острой токсической энцефалопатией.

Терапевтические меры в случае передозировки

Для нейтрализации нежелательных токсических эффектов используется кальция фолинат.

а) Для профилактики нежелательных эффектов лечение метотрексатом в дозах от 100 мг/м² должно сопровождаться введением кальция фолината. Для определения дозы и длительности применения кальция фолината в качестве антидота см. специальную профессиональную литературу.

б) Лечение симптомов интоксикации при терапии низкими дозами метотрексата (разовая доза метотрексата <100 мг/м² площади поверхности тела), которые могут быть связаны с дефицитом тетрагидрофолиевой кислоты: немедленно ввести 6-12 мг

кальция фолината внутривенно или внутримышечно. Затем несколько раз (не менее 4 раз) ту же дозу с интервалом 3-6 часов.

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 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.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты.
Антиметаболиты. Аналоги фолиевой кислоты.
Код АТХ: L01BA01.

Механизм действия и фармакодинамика

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.

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.

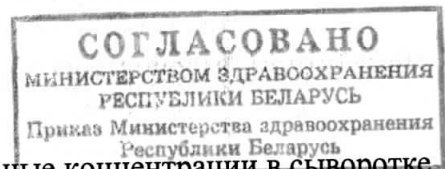
5.2 Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

При внутривенном и внутримышечном введении абсорбция 100 %.

После приема внутрь метотрексат всасывается из желудочно-кишечного тракта. При низких дозах (от 7,5 мг/м² до 80 мг/м²) средняя биодоступность метотрексата составляет около 70 %, однако возможны значительные внутри- и

НДРБ
1660Б-2017



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 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, толстой и тонкой кишке. 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 использовании в терапевтических дозах практически не проникает через гематоэнцефалический барьер независимо от пути введения. 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

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.

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 24-30 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.

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость.

Препарат Метотрексат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном инфузионном мешке или флаконе.

6.3 Срок годности.

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

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

С микробиологической точки зрения, готовый раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки.

По 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 50 мл. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 15 флаконов с листком-вкладышем в групповую тару.

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

Приготовление раствора лекарственного препарата 1-2% концентрации

Растворение и любое последующее разведение лекарственного препарата необходимо проводить с использованием асептической техники в специально оборудованном месте. Готовить раствор рекомендуется непосредственно перед введением.

Содержимое флакона восстанавливают в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. Концентрация метотрексата в полученном растворе составляет 20 мг/мл (~2% раствор).

Для получения 1% раствора: полученный после восстановления лиофилизата в 50 мл натрия хлорида раствор с концентрацией 20 мг/мл (~2% раствор), следует разбавить изотоническим раствором натрия хлорида (0,9%) в соотношении 1:1.

Инструкция по обращению

Обращение медицинского персонала с метотрексатом требует соблюдения строгих мер предосторожности, гарантирующих защиту сотрудника и рабочего помещения.

Приготовление растворов для инъекций противоопухолевых препаратов должно проводиться специально обученными специалистами, знакомыми с используемыми лекарственными препаратами, в условиях, обеспечивающих защиту окружающей среды и особенно – защиту здоровья работающего с ними персонала. Для этого требуется специально предназначенное для этих целей помещение, в котором запрещается курить, есть или принимать пищу.

Персонал должен быть обеспечен соответствующей защитной одеждой, включая халаты с длинными рукавами, защитные маски, шапочки, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, стерильные простыни для защиты рабочего стола, контейнеры и мешки для сбора отходов.

С экскрементами и рвотными массами следует обращаться с осторожностью.

Беременные женщины не должны работать с препаратом.

Со всеми поврежденными контейнерами нужно обращаться, соблюдая те же меры предосторожности, что и с загрязненными отходами. Загрязненные отходы следует сжигать в пригодных для этого твердых контейнерах, снабженных соответствующими надписями.

При попадании раствора на кожу, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

При попадании раствора на слизистые оболочки, его следует немедленно и тщательно смыть водой.

Утилизация

Остатки лекарственного препарата и материалы, которые использовались для растворения, разбавления и введения метотрексата, должны быть уничтожены в соответствии с требованиями действующего законодательства в отношении удаления токсических отходов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

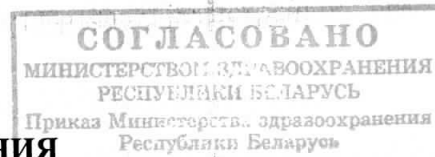
РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держатель регистрационного удостоверения.

НД РБ

16605-2017



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 31 января 2012 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Условия отпуска:

По рецепту.

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.