УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «10» ____12____ 2024 года
№N081766, N081767

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Метотрексат медак, 100 мг/мл, 10 мл, 50 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
2.1 Общее описание
Метотрексат
2.2 Качественный и количественный состав
1 мл препарата содержит
активное вещество - метотрексат 100.0 мг,
вспомогательное вещество: натрия гидроксид 20.0 мг.
Один флакон объемом 10 мл содержит 1000 мг метотрексата.
Один флакон объемом 50 мл содержит 5000 мг метотрексата.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Раствор для инъекций.
Оранжево-желтый прозрачный раствор, без помутнений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1 Показания к применению
- острый лимфобластный лейкоз в комбинации с другими цитотоксическими препаратами
- неходжкинские лимфомы
  - для лечения неходжкинских лимфом промежуточной и высокой степени злокачественности у взрослых в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами
  - для лечения неходжкинских лимфом у детей в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами
- рак головы и шеи для паллиативной монотерапии у пациентов с метастатическим или рецидивирующим заболеванием
- рак молочной железы в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами
  - для адъювантной терапии после резекции опухоли или мастэктомии
  - для паллиативной терапии прогрессирующего заболевания
- хориокарцинома и сходные трофобластические опухоли
  - для монотерапии у пациентов с благоприятным прогнозом (низкого риска)

- в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами у пациентов с неблагоприятным прогнозом (высокого риска)
- остеосаркома для адъювантной и неоадъювантной терапии в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами
- рак мочевого пузыря в комбинации с другими цитотоксическими лекарственными препаратами

4.2 Режим дозирования и способ применения

Метотрексат медак, раствор для инъекций 100 мг/мл не показан для интратекального и внутрижелудочкового введения.

Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт проведения химиотерапии антиметаболитами и лечения в соответствии с зарегистрированными показаниями. Схема лечения должна определяться на индивидуальной основе для каждого пациента с учетом действующих протоколов лечения.

Метотрексат можно применять в виде внутривенной, внутримышечной или внутриартериальной инъекции, а также внутривенной инфузии. При терапии высокими дозами метотрексат вводится в виде непрерывной внутривенной инфузии (в растворе глюкозы, изотоническом растворе хлорида натрия). Дозы обычно рассчитываются по массе или площади поверхности тела (ППТ) пациента. Дозы препарата, превышающие 100 мг, обычно вводят путем внутривенной инфузии.

Из имеющихся в наличии всегда следует применять лекарственные препараты с наименьшим содержанием метотрексата. Имеются сообщения о случаях летальной токсичности после внутривенного введения ошибочно рассчитанных доз. Поэтому необходимо внимательно рассчитывать дозу метотрексата для каждого пациента.

Перед началом комбинированной терапии, включающей высокие дозы метотрексата, число лейкоцитов и тромбоцитов должно превышать соответствующие минимальные значения (лейкоциты от 1000 до 1500/мкл, тромбоциты от 50 000 до 100 000/мкл). При проведении терапии высокими дозами необходимо контролировать уровень метотрексата в сыворотке крови через регулярные временные интервалы. Частота отбора проб и максимальные значения токсических уровней метотрексата в сыворотке крови, которые требуют таких мер, как увеличение дозы фолината кальция (натрия) или внутривенного введения жидкости, могут быть взяты из действующих протоколов терапии.

Следует избегать контакта метотрексата с кожей и слизистыми оболочками. Если метотрексат попал на кожу, его следует немедленно смыть большим количеством проточной воды в течение, как минимум, десяти минут.

При лечении метотрексатом необходимо обязательное измерение его уровня в крови. Терапия метотрексатом классифицируется в соответствии со следующей схемой:

Низкодозная терапия	Однократная доза менее 100 мг/м²
Среднедозная терапия	Однократная доза от 100 мг/м² до 1000 мг/м²
Высокодозная терапия	Однократная доза более 1000 мг/м²
После введения метотрексата в виде однократной дозы, превышающей 100 мг/м², следует вводить фолинат кальция (натрия) (см. *Терапия «спасения» фолинатом кальция (натрия)*).	

Высокодозная терапия метотрексатом (>1000 мг/м² ППТ)

Высокие дозы препарата могут приводить к преципитации метотрексата или его метаболитов в почечных канальцах. Для предупреждения преципитации метотрексата в почках рекомендуется поддерживать высокий уровень диуреза и осуществлять

подщелачивание мочи до pH 6.5–7.0 путем приема внутрь или внутривенного введения бикарбоната натрия (например, 5 раз по 625 мг в таблетках каждые три часа) или ацетазоламида (например, по 500 мг внутрь четыре раза в сутки).

Высокодозную терапию метотрексатом следует проводить только в том случае, когда уровень креатинина находится в пределах нормы. Если имеются данные, указывающие на ухудшение функции почек (например, выраженные побочные эффекты после предшествующей терапии метотрексатом или нарушение оттока мочи), необходимо определить клиренс креатинина. Следует ознакомиться с действующими протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата. Высокодозная терапия метотрексатом должна сопровождаться терапией «спасения» фолинатом кальция (натрия) (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Дозирование у пациентов с нарушениями функции почек

Поскольку метотрексат выводится преимущественно почками, у пациентов с нарушением клиренса креатинина ожидается замедленное выведение препарата, что может приводить к серьезным нежелательным реакциям. У пациентов с нарушениями функции почек схемы дозирования метотрексата должны быть скорректированы на основании клиренса креатинина и уровня метотрексата в сыворотке крови. Применение метотрексата может оказать отрицательное влияние на функцию почек.

Метотрексат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции почек.

Для корректировки доз метотрексата необходимо следовать рекомендациям действующих протоколов лечения. Наиболее часто рекомендуется следующая схема корректировки дозы метотрексата:

Клиренс креатинина > 80 мл/мин: 100% от рекомендуемой стандартной дозы

Клиренс креатинина = 80 мл/мин: 75% от рекомендуемой стандартной дозы

Клиренс креатинина = 60 мл/мин: 63% от рекомендуемой стандартной дозы

Клиренс креатинина < 60 мл/мин: Проведение альтернативной терапии

Дозирование у пациентов с патологическим накоплением жидкости

У пациентов с патологическим накоплением жидкости (в интерстициальных пространствах) выведение метотрексата снижается. Такие состояния, как асцит или плевральный выпот, могут удлинять период полувыведения метотрексата и приводить к непрогнозируемой токсичности. Перед началом лечения метотрексатом следует обязательно дренировать плевральный выпот или асцит. Доза метотрексата должна быть снижена в соответствии с уровнем метотрексата в крови.

Пациенты пожилого возраста

Метотрексат следует применять крайне осторожно у пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста следует внимательно следить за появлением ранних признаков токсичности метотрексата. У пациентов пожилого возраста следует рассмотреть необходимость снижения дозы метотрексата из-за снижения функции печени и почек, а также в связи с уменьшением запаса фолатов, которое развивается с возрастом. Для пациентов старше 55 лет применяются модифицированные терапевтические протоколы, например, для лечения острого лимфобластного лейкоза.

Дети

У детей метотрексат следует применять с особой осторожностью. Следует ознакомиться с действующими протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата.

После внутривенного введения неправильно рассчитанных доз метотрексата сообщалось о случаях интоксикации со смертельным исходом. Поэтому дозировка должна быть тщательно рассчитана для каждого пациента детского возраста.

Более подробную информацию о рекомендуемых обследованиях и мерах безопасности см. в разделе 4.4.
Во время лечения метотрексатом необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов для того, чтобы избежать развития тяжелой токсичности.
Рекомендации и дозировки при применении метотрексата по разным показаниям значительно отличаются. Ниже приведены некоторые стандартные дозировки и протоколы терапии, которые подтвердили свою эффективность при лечении заболеваний в каждом конкретном случае.
Следует ознакомиться с действующими протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения препарата.
Хориокарцинома и сходные трофобластические опухоли (например, доброкачественная гестационная трофобластическая болезнь и деструирующая хориоаденома)
Были использованы следующие схемы, при этом всегда необходимо следовать действующим протоколам терапии.
Пациенты низкого риска
15–30 мг/м² ППТ внутримышечно в течение пяти дней в сочетании с фолинатом кальция (натрия). Обычно такие курсы могут повторяться 3–5 раз, по необходимости, с перерывами в течение одной или нескольких недель между курсами до исчезновения проявлений токсичности метотрексата.
Пациенты высокого риска
Комбинированная терапия: метотрексат внутривенно в виде однократной дозы 300 мг/м² ППТ. Подробная информация представлена в действующих протоколах лечения, таких как EMA/CO-протокол.
Рак молочной железы
Метотрексат применяется в дозе 40 мг/м² ППТ внутривенно в первый и восьмой день цикла в сочетании с циклофосфамидом внутрь или внутривенно и фторурацилом внутривенно в соответствии с протоколом CMF.
Рак головы и шеи
Монотерапия метотрексатом: 40–60 мг/м² ППТ один раз в неделю в виде внутривенной болюсной инъекции. Следует всегда руководствоваться действующими протоколами лечения.
Неходжкинские лимфомы
Метотрексат применяют для лечения неходжкинских лимфом у детей и взрослых по протоколам комбинированной терапии. Метотрексат применяют в соответствии со стадией заболевания, возрастом и гистологическим типом в рамках различных видов полихимиотерапии.
Следует всегда руководствоваться действующими протоколами лечения.
Дети
Диапазон дозировок для терапии среднедозным и высокодозным метотрексатом варьирует от 300 до 5000 мг/м² ППТ в виде внутривенной инфузии. Подробная информация по дозированию метотрексата представлена в действующих протоколах терапии, например, в протоколе NHL-BFM.
Взрослые (промежуточная и высокая степень злокачественности)
Метотрексат применяют в комбинированной терапии с преднизолоном, доксорубицином, циклофосфамидом, этопозидом, цитарабином, блеомицином и винкристином в виде однократной дозы 120 мг/м² ППТ.
Неходжкинская лимфома, локализованная в ЦНС
В клинических исследованиях применялась эффективная доза от 1.5 г/м² до 4 г/м² ППТ в/в в виде однократного введения при моно- или комбинированной терапии. Подробная информация представлена в действующих протоколах терапии.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)
При определении дозы метотрексата следует всегда обращаться к действующим протоколам лечения.
В низких дозах метотрексат применяют в рамках протоколов комбинированной терапии для поддержания ремиссии у детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом. Обычные однократные дозы метотрексата находятся в пределах от 20 до 40 мг/м² ППТ.
На выбор адекватной комбинированной терапии могут влиять такие факторы, как группа риска, возраст и иммунологические подгруппы. При ОЛЛ В-клеточного типа используют специальные протоколы терапии.
ОЛЛ у детей
Обычная однократная доза составляет 1 г/м²-5 г/м² ППТ (во время консолидирующей терапии). Подробную информацию можно найти в действующих протоколах терапии ALL-BFM.
ОЛЛ у взрослых
Обычная однократная доза составляет 1.5 г/м² ППТ, например, согласно протоколу терапии GMALL.
Рак мочевого пузыря
Метотрексат применяют в комбинированной терапии с винбластином, доксорубицином и цисплатином (схема M-VAC) в дозе 30 мг/м² ППТ. Подробная информация представлена в действующих протоколах лечения, например, M-VAC.
Остеосаркома
Эффективная адъювантная химиотерапия требует введения нескольких цитотоксических химиотерапевтических препаратов. Метотрексат применяют внутривенно в высоких дозах (6–12 г/м² ППТ) один раз в неделю. Необходима терапия «спасения» фолинатом кальция (натрия). Подробная информация представлена в действующих протоколах терапии, например, COSS.
Инструкция по разведению лекарственного препарата
Метотрексат медак раствор для инъекций 100 мг/мл может быть дополнительно разбавлен растворителями, не содержащими консерванты, такими как раствор глюкозы 50 мг/мл (5%) или раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%).
Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед началом работы с лекарственным препаратом и перед его введением
Только обученный персонал должен использовать и вводить препарат; разведение растворов должно проводиться в специально отведенных местах, оборудованных средствами для защиты персонала и окружающей среды (например, в кабинетах для разведения); следует надевать защитную одежду (в том числе перчатки, средства защиты глаз и маски при необходимости).
Должны быть предусмотрены соответствующие процедуры при случайной контаминации из-за разлива; следует регистрировать и контролировать воздействие препаратов на персонал.
Если цитотоксический лекарственный препарат попал на кожу, его следует немедленно смыть большим количеством проточной воды в течение, как минимум, десяти минут. Если цитотоксический препарат попал в глаза, их следует немедленно промыть большим количеством воды в течение, как минимум, десяти минут и затем стерильным раствором хлорида натрия.
Беременным сотрудницам следует избегать обращения с метотрексатом и другими противоопухолевыми лекарственными препаратами.

4.3 Противопоказания
− гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из

вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- печеночная недостаточность
- выраженные функциональные нарушения гемопоэтической системы, такие как анемия, лейкопения и/или тромбоцитопения (например, после предшествующей лучевой или химиотерапии)
- угнетение функции костного мозга
- тяжелые инфекции в активной фазе
- явно выраженные признаки или лабораторное подтверждение синдрома(ов) иммунодефицита
- кормление грудью (см. раздел 4.6)
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
- злоупотребление алкоголем
- стоматит, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Метотрексат может назначаться только врачами, имеющими опыт проведения химиотерапии антиметаболитами и лечения в соответствии с зарегистрированными показаниями.

Из-за возможности тяжелой интоксикации или интоксикации со смертельным исходом во время терапии метотрексатом, средние или высокие дозы препарата следует применять только пациентам с жизнеугрожающими онкологическими заболеваниями. Имеются сообщения о редких случаях летальных исходов вследствие терапии метотрексатом.

Пациенты, получающие терапию метотрексатом, должны находиться под тщательным наблюдением с целью предотвращения интоксикации и обеспечения быстрой диагностики токсических нежелательных реакций.

Особенно тщательный мониторинг показан пациентам после предшествующей лучевой терапии (особенно области таза), при наличии функциональных нарушений гемопоэтической системы (например, после предшествующей лучевой или химиотерапии), при ухудшении общего состояния, а также пациентам пожилого возраста и очень маленьким детям.

Пациенты должны быть в полной мере проинформированы врачом о рисках и пользе терапии, о необходимости незамедлительно информировать врача при появлении признаков токсичности, а также о необходимых обследованиях и мерах безопасности во время лечения.

Прекращение терапии метотрексатом не всегда приводит к полному исчезновению токсических эффектов. При проведении терапии метотрексатом необходимо обязательно проводить измерение уровня метотрексата в крови. Пациенты с плевральным выпотом или асцитом должны пройти процедуру дренажа до начала лечения, либо лечение должно быть отменено (см. раздел 4.2.).

При возникновении **стоматита, диареи, кровавой рвоты или черного стула** следует прекратить введение метотрексата из-за риска развития геморрагического энтерита, перфорации либо обезвоживания.

Пациенты с **инсулинозависимым сахарным диабетом**, должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском возникновения цирроза печени и повышения уровня трансаминаз.

У пациентов с быстро прогрессирующим опухолевым процессом может развиться **синдром лизиса опухоли**.

В случае **премедикации** лекарственными препаратами с **миелосупрессивным** или иммуносупрессивным **действием** (например, цитостатиками), или в случае

предшествующей **лучевой терапии**, может наблюдаться усиление токсичности со стороны костного мозга и иммуносупрессия.
Имеются сообщения о случаях тяжелых неврологических нежелательных реакций, которые варьировали от головной боли до развития паралича, комы и инсульто-подобных эпизодов и встречались в основном у молодых людей и подростков, получавших метотрексат в **сочетании с цитарабином.**
Имеются сообщения о неожиданно тяжелом (иногда смертельном) угнетении костного мозга, апластической анемии и желудочно-кишечной токсичности при применении метотрексата (обычно в высоких дозировках) вместе с **нестероидными противовоспалительными препаратами** (НПВП). Данные лекарственные препараты усиливают токсичность метотрексата, что может приводить к летальному исходу от тяжелой гематологической и желудочно-кишечной токсичности.
Следует избегать одновременного применения других лекарственных препаратов с нефротоксическим и гепатотоксическим действием (включая алкоголь).
Сообщалось о развитии лейкоэнцефалопатии после внутривенного введения метотрексата пациентам, которые прошли **краниоспинальное облучение**. Хроническая **лейкоэнцефалопатия** также отмечалась у пациентов, которые получали многократные высокие дозы метотрексата с кальция фолинатом в качестве препарата «спасения» без краниального облучения. Прекращение введения метотрексата не всегда приводило к полному восстановлению.
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при применении метотрексата, в большинстве случаев при совместном применении с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами. ПМЛ может приводить к летальному исходу, поэтому его необходимо учитывать при дифференциальной диагностике новых или ухудшении имеющихся неврологических симптомов у пациентов с ослабленным иммунитетом.
У пациентов, получавших высокодозные схемы лечения, наблюдался транзиторный **острый неврологический синдром**. Проявления данного неврологического расстройства могут включать нарушения поведения, очаговые сенсомоторные признаки, включая временную слепоту и нарушенные рефлексы, точная причина которых неизвестна.
В случаях **острого лимфобластного лейкоза** метотрексат может вызывать боль в левой эпигастральной области (воспаление капсулы селезенки из-за разрушения лейкозных клеток).
Необходимо осуществлять пристальное наблюдение за пациентами с **легочной дисфункцией**.
Легочные поражения, интерстициальный пневмонит и альвеолит, обычно с одышкой, кашлем (особенно сухой, непродуктивный кашель), лихорадкой, болью в грудной клетке, гипоксемией и инфильтратами на рентгеновском снимке грудной клетки, могут указывать на потенциально опасное поражение и требуют прерывания лечения и тщательного обследования. При проведении биопсии легких были выявлены интерстициальный отек, мононуклеарные инфильтраты или гранулемы. У пациентов с легочными симптомами лечение метотрексатом следует отменить, а также необходимо провести тщательное обследование для исключения инфекции. Легочные поражения могут возникать на любом этапе терапии и при любых дозировках метотрексата, даже при дозе 7.5 мг/неделю. Также сообщалось о развитии легочных альвеолярных кровотечений при применении метотрексата по ревматологическим и сходным с ними показаниям. Данное осложнение также может быть связано с васкулитом и другими сопутствующими заболеваниями. При подозрении на легочное альвеолярное

кровотечение необходимо провести срочное обследование для подтверждения диагноза.

Во время терапии метотрексатом могут возникать потенциально смертельные **оппортунистические инфекции**, особенно *Pneumocystis jirovecii*. При возникновении у пациентов легочных симптомов следует рассмотреть вероятность инфекции *Pneumocystis jirovecii*.

Сообщалось о тяжелых, иногда со смертельным исходом, **дерматологических реакциях,** включая токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или синдром Стивенса-Джонсона после однократного или многократного введения метотрексата.

Светочувствительность

У некоторых лиц, принимавших метотрексат, наблюдалась светочувствительность, проявляющаяся выраженной реакцией в виде солнечного ожога (см. раздел 4.8). Следует избегать воздействия интенсивного солнечного света или ультрафиолетовых лучей, если не показано иначе. Пациентам следует пользоваться адекватными солнезащитными средствами, чтобы защитить себя от интенсивного солнечного света.

Во время терапии метотрексатом иммунизация может быть неэффективной, поэтому иммунизация **живыми вирусными вакцинами** обычно не рекомендуется. Сообщалось о распространенных вакцинальных инфекциях после вакцинации против оспы у пациентов, получавших терапию метотрексатом. Метотрексат обладает иммуносупрессивной активностью, поэтому иммунный ответ на проводимую вакцинацию может быть снижен. Поэтому следует принимать во внимание иммуносупрессивный эффект метотрексата, когда иммунные реакции пациентов важны или существенны.

По причине иммуносупрессивного действия метотрексата препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов с активной инфекцией или у ослабленных пациентов. Препарат обычно противопоказан пациентам с явно выраженными или лабораторно подтвержденными проявлениями **синдромов иммунодефицита**.

У пациентов, получающих низкодозный метотрексат, могут возникать **злокачественные лимфомы.** В таких случаях терапия метотрексатом должна быть прекращена. Отсутствие признаков спонтанной регрессии лимфомы после прекращения терапии метотрексатом требует проведения цитотоксической терапии.

Имеются сообщения о развитии лимфом, которые в некоторых случаях были обратимы после прекращения терапии метотрексатом. Кроме того, в нескольких исследованиях изучалась способность метотрексата вызывать другие виды онкологических заболеваний у человека, однако полученные результаты не подтвердили наличия канцерогенного риска при терапии метотрексатом.

Рекомендуемые обследования и меры предосторожности

В качестве рутинного обследования перед введением метотрексата следует выполнять рентген грудной клетки. Кроме того, перед введением метотрексата рекомендуется провести следующие обследования и соблюсти меры предосторожности: исходная оценка должна включать общий анализ крови (ОАК) с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, ферменты печени, тесты функции почек, серологические анализы на гепатиты (A, B, C), легочные функциональные тесты и диагностику туберкулеза. Анализ мочи следует проводить при первичных и последующих обследованиях.

Во время терапии метотрексатом необходимо проводить следующие обследования:

- мониторинг уровня метотрексата в крови для коррекции дозы метотрексата в соответствии с протоколом терапии.

- регулярные осмотры полости рта и глотки в отношении изменений слизистых оболочек. В большинстве случаев изъязвление слизистых оболочек предшествует снижению уровней лейкоцитов и/или тромбоцитов.
- регулярный подсчет числа лейкоцитов и тромбоцитов с частотой от ежедневной до еженедельной.
- регулярный развернутый анализ крови с частотой от ежедневной до еженедельной.
- регулярный контроль функции печени и почек, особенно в случае высокодозной терапии метотрексатом. Креатинин, мочевину и электролиты необходимо проверять на 2-ой и 3-ий дни для того, чтобы выявить риск нарушения выведения метотрексата на ранней стадии.
- исследование костного мозга в случае продолжительной терапии, при необходимости.
- подготовить препараты для переливания крови в случае возникновения необходимости.

Лабораторные анализы следует повторять, по крайней мере, каждые 2 месяца в ходе лечения метотрексатом.

Контроль уровня метотрексата в крови позволяет значительно снизить токсичность метотрексата. Необходимость регулярного мониторинга уровня метотрексата в крови зависит от дозы метотрексата или протокола терапии.

Пациенты с плевральным выпотом, асцитом, обструкцией желудочно-кишечного тракта, обезвоживанием, ацидурией, нарушением функции почек, после предыдущей терапии цисплатином предрасположены к повышенному или длительно сохраняющемуся уровню метотрексата в крови. У некоторых пациентов клиренс метотрексата может быть замедленным и при отсутствии данных состояний. Важно, чтобы такие пациенты были идентифицированы в течение 48 часов от начала введения лекарственного препарата, поскольку токсичность метотрексата может быть необратимой.

Терапию «спасения» фолинатом кальция (натрия) следует проводить после введения метотрексата в дозах, превышающих 100 мг/м² ППТ. Дозирование фолината кальция (натрия) зависит от дозы метотрексата и продолжительности терапии. Адекватную терапию «спасения» фолинатом кальция (натрия) следует начинать через 42–48 часов после начала введения метотрексата. Уровни метотрексата в сыворотке крови следует измерять через 24, 48 или 72 часа после начала введения метотрексата для того, чтобы определить, как долго следует продолжать терапию «спасения» фолинатом кальция (натрия). В случае высокодозной терапии метотрексатом, а также непреднамеренной передозировки метотрексата показано применение фолината кальция (натрия) с тем, чтобы уменьшить токсичность метотрексата.

Следует рассмотреть возможность проведения терапии «спасения» глюкарпидазой для снижения токсичной концентрации метотрексата в плазме крови у пациентов с задержкой выведения метотрексата или с риском его токсичности (см. раздел 4.9).

Лейкопения и тромбоцитопения развиваются обычно через 4–14 дней после введения метотрексата. В редких случаях рецидив лейкопении может развиться через 12 – 21 день после введения метотрексата. Введение метотрексата следует продолжать, только если польза терапии превышает риск тяжелой миелосупрессии (см. раздел 4.2.).

Исследования функции печени: следует уделять особое внимание первым признакам токсичности со стороны печени. Метотрексат может вызывать острый **гепатит**, а также хронический фиброз и цирроз (иногда со смертельным исходом). Лечение не следует начинать или следует прекратить, если обнаружены любые отклонения в лабораторных показателях функции печени или биопсии печени, а также если отклонения развились во время терапии. Подобные нарушения в лабораторных показателях должны вернуться к нормальным значениям в течение двух недель, после чего, по усмотрению

врача, лечение можно возобновить. До сих пор точно не установлено, может ли набор нескольких биохимических показателей функции печени или пропептида коллагена типа III достаточно точно диагностировать развитие гепатотоксичности. Данный неинвазивный диагностический метод мог бы облегчить выявление гепатотоксичности терапии метотрексатом у пациентов с факторами риска, например, с чрезмерным употреблением алкоголя, постоянно повышенными уровнями ферментов печени, заболеваниями печени в анамнезе, наследственными заболеваниями печени в семейном анамнезе, сахарным диабетом, ожирением, предшествующим лечением гепатотоксическими препаратами или контактом с химическими веществами, а также при длительной терапии метотрексатом или при достижении кумулятивной дозы метотрексата 1.5 г и выше.

Контроль ферментов печени в сыворотке крови: сообщалось о кратковременном повышении в два - три раза верхней границы нормы уровня трансаминаз с частотой 13-20%. В случае постоянного повышения уровня ферментов печени следует рассмотреть возможность уменьшения дозы или прерывания терапии.

При отсутствии крайней необходимости не следует применять другие гепатотоксические препараты во время лечения метотрексатом из-за потенциального токсического воздействия на печень, также следует избегать или значительно снизить употребление алкоголя (см. раздел 4.5). Следует проводить более тщательный контроль ферментов печени у пациентов, одновременно принимающих другие гепатотоксические препараты (например, лефлуномид). Подобные действия следует предпринять при одновременном применении гематотоксических препаратов.

Повреждения печени устанавливаются только по данным биопсии печени, а не посредством измерения уровня печеночных ферментов. Следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени при достижении кумулятивной дозы метотрексата > 1.5 г, а также при подозрении на развитие печеночной недостаточности.

Метотрексат может вызывать **реактивацию инфекции гепатита В** и усугублять состояние при гепатите С. Наблюдались редкие случаи реактивации гепатита В после прекращения терапии метотрексатом. Результаты исследований функции печени следует оценивать в отношении имеющихся у пациента инфекций гепатита В или С. Для некоторых инфицированных пациентов следует выбрать альтернативный протокол терапии.

Метотрексат может вызвать **повреждение почек**, сопровождающееся олигурией, анурией и повышением уровня креатинина, что может привести к острой почечной недостаточности. Нефротоксичность обусловлена прежде всего преципитацией метотрексата и его метаболитов в почечных канальцах.

Функцию почек следует тщательно контролировать до, во время и после завершения терапии метотрексатом.

Следует проявлять осторожность в случае развития тяжелой почечной недостаточности.

Метотрексат выводится в основном почками. При наличии нарушений функции почек введение метотрексата может приводить к накоплению токсического количества препарата в почках и дальнейшему повреждению почек. Высокий уровень диуреза и подщелачивание мочи до pH >7.0 может снизить почечную токсичность. Во время инфузии метотрексата следует контролировать **диурез и pH мочи**. Для снижения почечной токсичности необходимо внутривенное введение жидкости и подщелачивание мочи (pH >7).

Если имеются данные, указывающие на **нарушение функции почек** (например, явные побочные эффекты при предшествующей терапии метотрексатом или нарушение мочеиспускания), необходимо определить клиренс креатинина. Высокодозная терапия метотрексатом должна проводиться только в том случае, когда уровень креатинина

находится в пределах нормы. Поскольку метотрексат выводится преимущественно почками, у пациентов со сниженным клиренсом креатинина ожидается замедленное выведение препарата, что может привести к серьезным нежелательным реакциям.
Следует ознакомиться с действующими протоколами терапии для установления дозы, способа и последовательности введения препарата. Если уровень креатинина в крови увеличивается, дозу метотрексата следует уменьшить. Если уровень креатинина в сыворотке выше 2 мг/дл (176.8 мкмоль/л), следует выбрать альтернативную терапию, особенно если одновременно применяются лекарственные препараты, которые снижают выведение метотрексата или ухудшают функцию почек (например, НПВП).
Рвота, диарея или стоматит могут привести к **обезвоживанию**, что может усилить токсические эффекты метотрексата. Лечение метотрексатом следует прекратить до момента нормализации данных проявлений.
При применении начальных или измененных доз, или в периоды повышенного риска повышения уровня метотрексата в крови (например, обезвоживание, нарушение функции почек, одновременное применение с НПВП) также может потребоваться более частый мониторинг уровня метотрексата в крови.
Метотрексат следует применять с особой осторожностью у пациентов с язвенным колитом.
При сочетании метотрексата с лучевой терапией может наблюдаться некроз мягких тканей и остеонекроз.
Следует предпринимать определенные меры в случае снижения числа лейкоцитов или тромбоцитов (например, немедленно отменить терапию метотрексатом), нарушений функции печени (приостановка терапии на период не менее двух недель), почечной недостаточности (корректировка дозы), диареи и язвенного стоматита (прерывание терапии).
Применение в педиатрии
Метотрексат следует применять у детей с осторожностью. Лечение следует проводить в соответствии с действующими протоколами терапии у детей.
Сообщалось о развитии тяжелой нейротоксичности, которая неожиданно часто проявлялась как генерализованные или парциальные эпилептические припадки у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших метотрексат внутривенно в промежуточной дозе (1 г/м² ППТ). У пациентов обычно отмечались признаки симптоматической лейкоэнцефалопатии и/или микроангиопатических кальцификатов при диагностической визуализации.
Пациенты пожилого возраста
Метотрексат следует применять крайне осторожно у пациентов пожилого возраста. Необходимо осуществлять тщательный контроль пациентов пожилого возраста в отношении выявления ранних признаков токсичности метотрексата. Клиническая фармакология метотрексата не была хорошо изучена у пациентов пожилого возраста.
Следует рассмотреть снижение дозы у пациентов пожилого возраста из-за снижения функции печени и почек, а также в связи с уменьшением запаса фолатов, которое происходит с возрастом. Для пациентов старше 55 лет применяются модифицированные протоколы лечения, например, для лечения острого лимфобластного лейкоза.
Фертильность
Имеются сообщения о том, что метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею, развивающиеся во время терапии и сохраняющиеся в течение непродолжительного времени после ее окончания, а также влияет на сперматогенез и овогенез и может снижать фертильность во время лечения. Данные эффекты обратимы после окончания лечения.
Тератогенность – репродуктивный риск

Метотрексат эмбриотоксичен, поэтому может вызывать аборты и пороки развития плода у человека. Следовательно, необходимо обсудить с женщинами детородного возраста возможные риски в отношении их репродуктивной функции, прерывания беременности и врожденных пороков развития (см. раздел 4.6). Во время лечения, а также в течение, по меньшей мере, шести месяцев после завершения терапии женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Натрий

Флакон 10 мл

Один флакон объемом 10 мл содержит 115.01 мг натрия, что эквивалентно 5.75% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослого человека 2 г.

Флакон 50 мл

Один флакон объемом 50 мл содержит 575.04 мг натрия, что эквивалентно 28.75% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия для взрослого человека 2 г.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Применение **оксида азота** усиливает влияние метотрексата на метаболизм фолатов, что приводит к повышенной токсичности, такой как тяжелая, непредсказуемая миелосупрессия и стоматит, а в случае интратекального введения к повышенной тяжелой, непредсказуемой нейротоксичности. Хотя этот эффект может быть уменьшен путем введения фолината кальция (натрия), следует избегать одновременного применения оксида азота и метотрексата.

Одновременное применение **L-аспарагиназы** является антагонистическим в отношении эффектов метотрексата.

Холестирамин может увеличивать внепочечное выведение метотрексата путем прерывания энтерогепатической циркуляции.

Следует проявлять осторожность при одновременном введении **концентрата эритроцитов (эритроцитарной массы)** и метотрексата. У пациентов, которым вводили метотрексат в течение 24 часов и которым впоследствии делали переливание крови, наблюдалась повышенная токсичность, вызванная длительными высокими уровнями метотрексата в крови.

По данным редких сообщений сульфонамид, триметоприм/сульфаметоксазол усиливают угнетение функции костного мозга у пациентов, получающих метотрексат, вероятно, за счет уменьшения канальцевой секреции и/или аддитивного антифолатного эффекта. При наличии существующего **дефицита фолиевой кислоты** токсичность метотрексата увеличивается. Эффективность терапии метотрексатом может быть снижена при одновременном приеме тетрагидрофолиевой кислоты. Витаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту, могут изменять реакцию на метотрексат (чрезмерная терапия «спасения»).

Пациенты, одновременно получающие терапию метотрексатом и другими потенциальными **гепатотоксическими препаратами** (например, лефлуномидом, азатиоприном, сульфасалазином, ретиноидами, спиртами), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с повышенным риском гепатотоксичности.

У пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами по поводу кожных проявлений опоясывающего герпеса, назначение метотрексата в редких случаях может приводить к развитию генерализованной формы герпетической инфекции.

Метотрексат в сочетании с **лефлуномидом** может увеличивать риск развития панцитопении.

Метотрексат повышает уровень **меркаптопурина** в плазме крови за счет нарушения метаболизма первого прохождения. Поэтому сочетание метотрексата и меркаптопурина может потребовать коррекции дозы.

Нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин, ибупрофен) не следует назначать до или одновременно с высокодозной терапией метотрексатом, которую проводят, например, для лечения остеосаркомы. При применении некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов совместно с метотрексатом сообщалось о повышении и более длительном сохранении уровней метотрексата в крови, что приводило к летальным исходам вследствие тяжелой гематологической и желудочно-кишечной токсичности. Эти лекарственные препараты уменьшали канальцевую секрецию метотрексата на модели у животных и могли повышать его токсичность за счет повышения уровня метотрексата в крови.

Антибиотики для приема внутрь, такие как тетрациклин, хлорамфеникол, и невсасывающиеся антибиотики широкого спектра могут уменьшать всасывание метотрексата в кишечнике или влиять на энтерогепатическую циркуляцию путем подавления микрофлоры кишечника и метаболизма лекарственного препарата бактериями.

Пенициллины и сульфонамиды могут уменьшать почечный клиренс метотрексата. Введение низких и высоких доз метотрексата могут приводить к повышению уровня метотрексата в крови с последующей гематологической и желудочно-кишечной токсичностью.

Снижение **концентрации фенитоина** наблюдалось у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, которые получали преднизон, винкристин, меркаптопурин, высокодозный метотрексат и терапию «спасения» фолинатом кальция (натрия).

Применение **пириметамина и ко-тримоксазола** (триметоприма) в сочетании с метотрексатом может вызывать острую мегалобластную панцитопению, вероятно, из-за аддитивного ингибирования редуктазы дигидрофолиевой кислоты.

Применение **прокарбазина** при высокодозной терапии метотрексатом увеличивает риск развития нарушений функции почек.

Одновременное применение **ингибиторов протонного насоса** может приводить к задержке выведения и повышению уровня метотрексата в крови.

Пациенты, получающие одновременно терапию метотрексатом и этетринатом, метаболитом ацитретина, или другими **ретиноидами**, должны находиться под тщательным наблюдением по поводу возможного повышения риска гепатотоксичности.

Совместное применение метотрексата и **теофиллина** может уменьшать клиренс теофиллина. Следует контролировать уровни теофиллина в крови при одновременном применении с метотрексатом.

Салицилаты, производные амидопирина, фенилбутазон, дифенилгидантоин (фенитоин), барбитураты, транквилизаторы, тетрациклины, сульфонамиды, доксорубицин, пробенецид и п-аминобензойная кислота, сахароснижающие препараты и диуретики **вытесняют метотрексат из связи с белками плазмы крови** и могут увеличивать его токсичность.

Салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, п-аминогиппуровая кислота, пробенецид, пенициллин и сульфонамиды могут **снижать секрецию** метотрексата в почечных канальцах и, особенно при применении низкодозного метотрексата, повышать его токсичность. Одновременное применение метотрексата с данными препаратами требует тщательного мониторинга.

В случае премедикации лекарственными препаратами, вызывающими миелосупрессивные или **иммуносупрессивные эффекты** (например, цитостатиками, сульфонамидами, хлорамфениколом, дифенилгидантоином, производными

амидопирина), можно наблюдать усиление токсичности со стороны костного мозга и иммуносупрессию.
Одновременное применение метамизола и метотрексата может усиливать токсическое влияние метотрексата на кроветворение, особенно у пациентов пожилого возраста. Поэтому следует избегать их совместного применения.
Последовательное применение метотрексата и 5-фторурацила может привести к синергическому усилению цитотоксических эффектов.
Одновременное применение с потенциально нефротоксичными цитостатиками, такими как цисплатин, может приводить к **усилению нефротоксических эффектов**.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Метотрексат влияет на сперматогенез и оогенез и может снижать фертильность. Сообщалось, что у человека метотрексат вызывает олигоспермию, менструальную дисфункцию и аменорею. Эти эффекты в большинстве случаев являются обратимыми после прекращения терапии. Поскольку метотрексат может быть генотоксичным в более высоких дозах, по возможности, до начала терапии женщинам, планирующим беременность, рекомендуется проконсультироваться в генетическом консультационном центре; мужчины должны обратиться за консультацией о возможности консервации спермы перед началом лечения (см. раздел 4.4).

Контрацепция у женщин

Женщинам следует избегать беременности во время терапии метотрексатом, а также необходимо применять эффективные методы контрацепции во время лечения метотрексатом и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после его завершения. Перед началом терапии женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске пороков развития плода, связанных с метотрексатом, а наличие беременности должно быть исключено с помощью соответствующих мер, например, теста на беременность. Во время лечения тесты на беременность следует повторять по мере необходимости (например, после любого перерыва в использовании контрацепции). Женщинам репродуктивного возраста следует проконсультироваться по вопросам предупреждения и планирования беременности.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, присутствует ли метотрексат в сперме. В исследованиях на животных было показано, что метотрексат является генотоксичным, поэтому риск генотоксического воздействия на сперматозоиды не может быть полностью исключен. Ограниченные клинические данные не указывают на повышенный риск пороков развития плода или выкидыша у женщин при воздействии низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю). Данных для оценки рисков пороков развития плода или выкидыша у женщин после воздействия на организм отца в отношении более высоких доз метотрексата недостаточно.
В качестве профилактических мер сексуально активным пациентам мужского пола или их партнерам-женщинам рекомендуется применять надежные методы контрацепции во время лечения партнера мужского пола и в течение как минимум 3 месяцев после завершения введения метотрексата. Мужчины не должны быть донорами спермы во время терапии или в течение 3 месяцев после завершения лечения метотрексатом.

Беременность

Если беременность наступает во время лечения метотрексатом и в период до шести месяцев после завершения лечения, пациентке необходима медицинская консультация относительно риска вредного воздействия метотрексата на плод, а также необходимо провести ультразвуковое исследование для подтверждения нормального развития плода.

В исследованиях на животных метотрексат показал репродуктивную токсичность, особенно в течение первого триместра. Было показано, что метотрексат является тератогенным для человека; сообщалось, что он вызывает гибель плода, выкидыши и/или врожденные пороки развития (например, черепно-лицевые, сердечно-сосудистые, нарушения развития центральной нервной системы и пороки развития конечностей).
Метотрексат является мощным человеческим тератогеном, вызывающим повышенный риск спонтанных абортов, внутриутробной задержки роста и врожденных пороков развития в случае применения во время беременности.
• Сообщалось о спонтанных абортах у 42.5% беременных женщин, подвергшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю), по сравнению с 22.5% у пациентов, которым назначали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.
• Серьезные пороки развития возникали у 6.6% живых новорожденных у женщин, подвергавшихся воздействию низких доз метотрексата (менее 30 мг/неделю) во время беременности, по сравнению с примерно 4% живых новорожденных от пациенток, которые получали лекарственные препараты, отличные от метотрексата.
Получено недостаточно данных относительно воздействия метотрексата в дозах выше 30 мг/неделю во время беременности, но можно ожидать более высокую частоту возникновения спонтанных абортов и врожденных пороков развития, особенно, при дозировках, обычно используемых при онкологических показаниях.
При прекращении терапии до зачатия, сообщалось о нормальном течении беременности.
Метотрексат не следует назначать во время беременности, особенно в течение первого триместра беременности. В каждом отдельном случае польза от лечения должна быть сопоставлена с возможным риском для плода. Если данный лекарственный препарат применяется во время беременности, или если беременность возникает на фоне применения метотрексата, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.
Период лактации
Метотрексат проникает в грудное молоко человека. Поскольку метотрексат может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, препарат противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.). Если возникнет необходимость в применении в период кормления грудью, грудное вскармливание следует прекратить до начала лечения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами
Во время терапии метотрексатом могут возникать симптомы со стороны центральной нервной системы, такие как утомляемость и головокружение, поэтому в отдельных случаях метотрексат может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции
Частота и тяжесть нежелательных реакций зависят от дозы и частоты введения метотрексата. Так как серьезные нежелательные реакции могут возникать даже при более низких дозах, необходимо, чтобы врач регулярно контролировал состояние пациентов через короткие промежутки времени. Большинство нежелательных реакций обратимы, если они распознаны на ранней стадии. В очень редких случаях серьезные нежелательные реакции, перечисленные ниже, могут приводить к летальным исходам.
При возникновении таких нежелательных реакций следует уменьшить дозировку или прервать терапию, а также принять соответствующие меры дезинтоксикационной

терапии (см. раздел 4.9). Терапию метотрексатом следует возобновлять с осторожностью после тщательной оценки необходимости лечения и с особым вниманием к возможным повторным проявлениям токсичности.
Миелосупрессия и мукозит являются наиболее распространенными дозозависимыми токсическими эффектами метотрексата. Тяжесть этих реакций зависит от дозы, схемы лечения и продолжительности лечения метотрексатом.
Мукозит обычно появляется через 3–7 дней после начала применения метотрексата, лейкопения и тромбоцитопения – на несколько дней позже. У пациентов с нормальным выведением метотрексата миелосупрессия и мукозит обычно обратимы в течение 14–28 дней после прекращения терапии метотрексатом.
Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, анорексия и дискомфорт в области живота. Могут наблюдаться снижение клиренса креатинина и увеличение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина), особенно в течение первых 24–48 часов после введения метотрексата.
Сообщалось о следующих нежелательных эффектах, которые наблюдались во время лечения метотрексатом со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до ≤1/100), редко (от ≥1/10 000 до ≤1/1000), очень редко (≤1/10 000); неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных).
В каждой частотной группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их степени серьезности.
Возможны следующие нежелательные реакции:

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	опоясывающий герпес
Нечасто:	оппортунистические инфекции (иногда с летальным исходом), в том числе пневмония
Редко:	сепсис
Очень редко:	нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, диссеминированный простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусная пневмония, септицемия
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и недифференцированные, включая полипы и кисты)	
Нечасто:	злокачественные лимфомы
Очень редко:	синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто:	лейкопения, тромбоцитопения
Часто:	анемия вплоть до панцитопении, миелосупрессия, агранулоцитоз
Редко:	мегалобластная анемия
Очень редко:	апластическая анемия, эозинофилия, нейтропения, лимфаденопатия, лимфопролиферативные нарушения
Неизвестно:	кровоизлияния, гематома
Нарушения со стороны иммунной системы	
Очень часто:	аллергические реакции, анафилактический шок, аллергический васкулит, иммуносупрессия, лихорадка
Очень редко:	гипогаммаглобулинемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто:	сахарный диабет

Неизвестно:	мальабсорбция, нарушение обмена веществ
Нарушения со стороны психики	
Нечасто:	депрессия
Редко:	изменение настроения, временные нарушения восприятия
Неизвестно:	психоз
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	головные боли, головокружение, сонливость
Нечасто:	судороги, гемипарез, лейкоэнцефалопатия/энцефалопатия, вертиго, когнитивные дисфункции
Редко:	парез, дизартрия, афазия, миелопатия
Очень редко:	необычные ощущения в области черепа, миастения, парестезия, острый асептический менингит
Нарушения со стороны органа зрения	
Редко:	нарушение зрения, серьезные изменения зрения неизвестной этиологии, нечеткость зрения
Очень редко:	временная слепота/потеря зрения, периорбитальный отек, блефарит, конъюнктивит, эпифора, светобоязнь
Нарушения со стороны сердца	
Редко:	артериальная гипотензия
Очень редко:	перикардит, перикардиальный выпот, перикардиальная тампонада, внезапная смерть
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто:	васкулит
Редко:	тромбоэмболические осложнения (например, тромбофлебит, эмболия легочной артерии, артериальный, церебральный тромбозы, тромбоз глубоких вен или тромбоз вен сетчатки)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	интерстициальный пневмонит, альвеолит, иногда со смертельным исходом
Нечасто:	плевритическая боль и утолщение плевры
Редко:	фарингит
Очень редко:	хроническая интерстициальная обструктивная болезнь легких, симптомы, похожие на бронхиальную астму (например, кашель, одышка, нарушение функции легких), пневмония, вызванная *pneumocystis jirovecii*
Неизвестно:	острый отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	стоматит, боль в животе, анорексия, тошнота, рвота
Часто:	диарея
Нечасто:	язвенный стоматит, геморрагический гастроэнтерит, панкреатит
Редко:	энтерит, гингивит, мелена
Очень редко:	гематемезис
Неизвестно:	токсический мегаколон
При возникновении стоматита или диареи терапия метотрексатом должна быть прекращена из-за опасности геморрагического энтерита, или перфорации, или обезвоживания.	

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	повышенные уровни трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы
Нечасто:	хронический цирроз и фиброз, снижение уровня сывороточных альбуминов, жировой гепатоз
Редко:	гепатотоксичность, острый гепатит
Очень редко:	острый некроз печени, печеночная недостаточность, реактивация хронического гепатита
Неизвестно:	реактивация гепатита В, ухудшение состояния при гепатите С
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	эритема, зуд, экзантема
Нечасто:	алопеция, синдром Стивенса-Джонсона, обширные герпетические кожные высыпания, токсический эпидермический некролиз (синдром Лайелла), крапивница, реакции светочувствительности, пигментные изменения, нарушение заживления ран
Редко:	акне, экхимозы, мультиформная эритема, нодулез, гиперпигментация ногтей, онихолиз, увеличение ревматических узелков
Очень редко:	острая паронихия, фурункулез, телеангиоэктазия
Неизвестно:	эксфолиативный дерматит, некроз кожи, петехии
При одновременной УФ-терапии могут ухудшаться псориатические поражения. При применении метотрексата могут возобновиться радиационный дерматит и солнечные ожоги.	
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто:	артралгия, миалгия, остеопороз
Редко:	стрессовые переломы
Неизвестно:	асептический некроз головки бедренной кости, остеонекроз челюсти (вторичный по отношению к лимфопролиферативным нарушениям)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень часто:	снижение клиренса креатинина
Нечасто:	тяжелая нефропатия, почечная недостаточность, цистит, дизурия, олигурия, анурия
Редко:	гиперурикемия, повышенные уровни креатинина и мочевины в сыворотке
Очень редко:	азотемия, гематурия, протеинурия
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	
Нечасто:	нарушения развития плода
Редко:	выкидыш
Очень редко:	смерть плода
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	
Нечасто:	воспаление и изъязвления влагалища
Редко:	менструальная дисфункция
Очень редко:	нарушение оогенеза или сперматогенеза, потеря либидо/импотенция, транзиторная олигоспермия, выделения из влагалища, гинекомастия

Нежелательные реакции после внутривенного введения

Внутривенное введение метотрексата может привести к развитию острого энцефалита и острой энцефалопатии со смертельным исходом.

Нежелательные реакции после внутримышечного введения
После внутримышечного введения метотрексата могут возникать **местные реакции** (ощущение жжения) или повреждения (стерильные абсцессы, потеря жировой ткани) в месте инъекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

4.9 Передозировка
Симптомы: передозировка метотрексатом особенно часто происходит при приеме внутрь, хотя также сообщалось о передозировке при внутривенном, внутримышечном и интратекальном введении. Передозировка при приеме внутрь часто связана со случайным ежедневным применением вместо еженедельного (однократные или раздельные дозы).
Симптомы при передозировке при приеме внутрь или внутривенном введении, затрагивают преимущественно кроветворную систему и желудочно-кишечный тракт. Например, наблюдались лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, нейтропения, угнетение функции костного мозга, мукозит, стоматит, язвы в полости рта, тошнота, рвота, изъязвления желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечные кровотечения. В некоторых случаях о каких-либо симптомах не сообщалось. Были получены сообщения о случаях передозировки со смертельным исходом. В случаях передозировки также сообщалось о развитии таких осложнений, как сепсис или септический шок, почечная недостаточность и апластическая анемия.
Лечение: антидот фолинат кальция (натрия) показан для профилактики токсического действия метотрексата.
а) профилактика:
Дозы метотрексата, равные или превышающие 100 мг/м² ППТ, должны сопровождаться применением фолината кальция (натрия). Следует ознакомиться с действующими протоколами терапии для определения дозировок, способа и последовательности введения метотрексата.
б) терапия:
Схемы дозирования фолината кальция (натрия) варьируют в зависимости от введенной дозы метотрексата и уровней метотрексата в сыворотке крови. Следует обратиться к действующим протоколам лечения.
По мере увеличения временного интервала между началом введения метотрексата и началом введения фолината кальция (натрия), эффективность противодействия фолината токсичности метотрексата снижается. Следует осуществлять мониторинг уровня метотрексата в крови для определения оптимальной дозы и продолжительности введения фолината кальция (натрия).

В случаях значительной передозировки метотрексата может потребоваться гидратация и щелочной диурез для того, чтобы предотвратить преципитацию метотрексата /или его метаболитов в почечных канальцах.
Если интоксикация является следствием задержки выведения метотрексата по причине почечной недостаточности, может потребоваться гемодиализ или гемоперфузия. Сообщалось об эффективном выведении метотрексата при применении раннего прерывистого гемодиализа с использованием high flux диализаторов.
Также показано, что глюкарпидаза снижает токсичную концентрацию метотрексата в плазме крови у взрослых и детей (в возрасте 28 дней и старше) с задержкой выведения метотрексата или с риском токсичности метотрексата. Доза глюкарпидазы варьируется в зависимости от введенной дозы метотрексата, продолжительности инфузии и уровня метотрексата в крови. Оптимальное время введения глюкарпидазы — 48–60 часов от начала инфузии метотрексата. При применении глюкарпидазы следует обращаться к инструкции по медицинскому применению препарата и руководствоваться действующими протоколами лечения. Сопутствующее применение фолината кальция (натрия), следует назначать как минимум за 2 часа до или после введения глюкарпидазы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Фолиевой кислоты аналоги. Метотрексат.
Код АТХ L01BA01
Механизм действия
Метотрексат является антиметаболитическим противоопухолевым препаратом, которое ингибирует метаболизм фолатов за счет влияния на дигидрофолатредуктазу и, таким образом, уменьшает редуцированные фолатные пулы, которые являются важными кофакторами, в частности, для синтеза ДНК, но также и для синтеза пуринов и белка. Кроме того, лекарственный препарат обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция
Метотрексат характеризуется полной системной доступностью после внутривенного или внутримышечного введения. Максимальные концентрации в крови достигаются в течение 0.5–2 часов после внутривенного или внутримышечного введения. Обычные дозы метотрексата 25–100 мг/м² приводят к максимальным концентрациям в плазме крови 1–10x10^{-6} М. Высокодозные схемы инфузии с введением доз 1500 мг/м² и более приводят к максимальным концентрациям 1–10 x 10^{-4} М.
Распределение
Лекарственный препарат активно проникает через клеточные мембраны и образует полиглутаматные конъюгаты. Широко распределяется в тканях организма с наиболее высокими присутствием в почках, желчном пузыре, селезенке, печени, коже, толстом и тонком кишечнике. Может задерживаться в организме в течение нескольких месяцев, особенно в печени. Поскольку лекарственный препарат проникает в асцитную жидкость и выпоты, данные пространства могут выступать в роли депо. После внутривенного введения начальный объем распределения составляет приблизительно 0.18 л/кг (18% массы тела), тогда как в равновесном состоянии объем распределения достигает приблизительно 0.4–0.8 л/кг, что соответствует 40 – 80% массы тела. У пациентов с выраженным нейролейкозом соотношение уровней метотрексата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме крови увеличивается примерно в 10 раз.

Максимальные уровни метотрексата в ликворе 100 мкмоль/л наблюдаются после интратекального введения доз, рассчитанных в зависимости от возраста.

Биотрансформация

Лекарственный препарат подвергается печеночному и внутриклеточному метаболизму до образования полиглутаматных форм, которые посредством ферментов гидролаз могут превращаться обратно в метотрексат. Небольшое количество данных активных метаболитов может быть превращено в 7-гидроксиметотрексат. Накопление этого метаболита может стать существенным после введения высоких доз. Клиренс метотрексата из плазмы крови описан как трехфазный, период терминального полувыведения находится в пределах 3–10 часов для пациентов, получающих метотрексат для лечения ревматоидного артрита, псориаза, или пациентов, которые получали противоопухолевую терапию низкими дозами метотрексата. У пациентов, получающих высокие дозы метотрексата, период полувыведения составляет от 8 до 15 часов.

У детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих метотрексат в дозе 6.3–30 мг/м² ППТ, конечный период полувыведения составляет от 0.7 до 5.8 часа.

Элиминация

Лекарственный препарат выводится в первую очередь с мочой путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После внутривенного введения в течение 24 часов с мочой выводится около 80–90% метотрексата в виде неизмененного активного вещества. Выделение с желчью ограничено примерно до 10% и небольшие количества (до 10%) также могут быть обнаружены в кале (энтерогепатическая циркуляция). Уровень клиренса метотрексата варьирует в широких пределах, обычно снижается при более высоких дозировках и зависит от пути введения. Клиренс лекарственного препарата из плазмы в условиях нормальной функции почек составляет 103 мл/мин/м².

Замедленный клиренс является одной из основных причин токсичности метотрексата. Выделение нарушается, и кумуляция происходит быстрее у пациентов с нарушенной функцией почек, плевральными выпотами или другими интерстициальными пространствами (например, с асцитом).

Около 50% метотрексата связывается с белками крови. Лабораторные исследования показывают, что лекарственный препарат может вытесняться из связи с альбумином плазмы различными соединениями, включая сульфонамиды, салицилаты, тетрациклины, хлорамфеникол и фенитоин.

Метотрексат проникает через плацентарный барьер и попадает в грудное молоко. Лекарственный препарат не достигает терапевтических уровней в спинномозговой жидкости (СМЖ) после парентерального введения низких доз. Высокие уровни в СМЖ могут быть достигнуты после интратекального введения метотрексата. После внутривенного введения очень высоких доз метотрексата (от 15000 до 30000 мг/м²) могут быть достигнуты уровни препарата в СМЖ, соответствующие уровням в СМЖ после интратекального введения метотрексата. После интратекального введения отмечается значительное проникновение метотрексата в системный кровоток. Интратекальное введение связано с замедленным выведением метотрексата из организма из-за медленного высвобождения препарата из СМЖ (период терминального полувыведения 52-78 часов).

5.3 Данные доклинической безопасности

Тератогенные эффекты метотрексата были выявлены у четырех видов животных (крыс, мышей, кроликов, кошек). У макак-резус не было зарегистрировано пороков развития, сопоставимых с пороками развития у человека.

Метотрексат индуцирует мутации генов и хромосом как *in vitro*, так и *in vivo*. Наличие мутагенного эффекта предполагается и у человека.
Длительные исследования на крысах, мышах и хомяках не показали признаков канцерогенного потенциала метотрексата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Доступны данные о несовместимости метотрексата со следующими действующими веществами, которые не следует с ними смешивать: хлорпромазина гидрохлорид, цитарабин, дроперидол, фторурацил, флударабин, гепарин натрия, идарубицин, метоклопрамида гидрохлорид, преднизолон, натрия фосфат, прометазин и ранитидина гидрохлорид. Лекарственный препарат не совместим с сильными окислителями и сильными кислотами.
Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими препаратами по причине отсутствия исследований совместимости.

6.3 Срок годности

2 года
Не применять по истечении срока годности.

<u>После разведения</u>
После разведения в растворах глюкозы 50 мг/мл (5%) и хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) растворы метотрексата химически и физически стабильны в течение 24 часов при комнатной температуре без специальной защиты от света.
С микробиологической точки зрения раствор препарата следует использовать немедленно. Если раствор препарата не был использован немедленно, то медицинские работники несут ответственность за условия и длительность хранения, которые не должны превышать 24 часов при температуре от 2 °C до 8 °C, если разведение проводилось не в контролируемых асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ºC в оригинальной упаковке.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 мл (1000 мг) или 50 мл (5000 мг) препарата помещают в бесцветный стеклянный флакон (Тип I, ЕФ), укупоренный хлорбутилрезиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком flip-off. На флакон с 10 мл (1000 мг) препарата наклеена этикетка с отклеивающимся краем, предназначенным для разворачивания этикетки.
По 1 флакону помещают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках.

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

Препарат предназначен только для однократного использования. Любое количество неиспользованного раствора следует утилизировать сразу же после первоначального применения. Отходы следует утилизировать осторожно, в подходящих для этого отдельных контейнерах, с четкой маркировкой содержимого (так как жидкости и выделения организма пациента могут также содержать значительное количество противоопухолевых препаратов, рекомендуется утилизировать такие материалы, как загрязненное пациентом постельное белье, как опасные отходы). Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями путем сжигания или методом химического уничтожения (окисление, например, с помощью перманганата калия и серной кислоты или с при помощи водно-щелочного раствора перманганата калия или гипохлорита натрия).

6.7 Условия отпуска из аптек
По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
медак ГмбХ, Германия
Театерштрассе 6, 22880 Ведель
Тел.: +49 4103 8006 0
Факс: +49 4103 8006 100
Электронная почта: contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «Wedel pharma», Республика Казахстан, Алматы, 050060, улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 727 395 7026, эл.адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
РК-ЛС-5№024984 (1000 мг)
РК-ЛС-5№024985 (5000 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)
Дата первой регистрации: 07.04.2021
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА
Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.ndda.kz